

Ю.Ф. КОРОЛЕВ
Л.Ф. ПИЛЬТИЕНКО

Медикаментозные ТОКСИДЕРМИИ



Ю. Ф. КОРОЛЕВ,
Л. Ф. ПИЛЬТИЕНКО

Медикаментозные ТОКСИДЕРМИИ

МИНСК
«БЕЛАРУСЬ» 1978

617.8
К 68

УДК 616.5—002—02:615.2/3

В книге представлены современные данные о клинике лекарственных поражений кожи и слизистых оболочек, их патогенезе, методах диагностики, профилактики и лечения. Разбирается вопрос о наиболее часто используемых медикаментах и свойственных им побочных реакциях и осложнениях. Рассматриваются направления в профилактике осложнений лекарственной терапии.

В работе суммированы результаты клинических наблюдений и лабораторных исследований у 582 больных различными формами лекарственных поражений кожи.

Приводимые в пособии материалы могут оказать практическую помощь в своевременном распознавании и лечении лекарственных осложнений дерматологам, терапевтам, педиатрам, фтизиатрам, психиатрам, онкологам, хирургам и врачам других специальностей.

Рецензент —

ст. научный сотрудник ЦКВИ
кандидат медицинских наук *В. И. Хапилова*

К $\frac{51800\text{-}046}{М\ 301(05)\text{-}78}$ 115-78

ПРЕДИСЛОВИЕ

В связи с научно-технической революцией и интенсивным развитием химической и фармацевтической промышленности за последние 30—40 лет в лечебную практику поступило большое количество разнообразных по действию и химическому составу лекарственных препаратов. Синтезированы или выделены сотни антибиотиков, сульфаниламидных и противотуберкулезных препаратов, нейролептических, сердечно-сосудистых, антиревматических, антигистаминных, противоопухолевых и других лекарственных средств. По данным Negwer [165], в 1970 г. во всем мире использовались для лечебных целей более 5200 индивидуальных медикаментозных средств органического характера и точно известного химического состава, причем 90% из них синтезированы за 1948—1968 гг. [48]. Ежегодно после соответствующей проверки в широкое обращение поступает более 140 новых по составу лекарственных средств. Врачи получили высокоэффективные препараты для лечения многих тяжелых инфекционных заболеваний, болезней обмена веществ, сердца, сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек, печени, гормональных нарушений. Значительное увеличение продолжительности жизни современных людей и снижение смертности, особенно от инфекционных заболеваний, наряду с другими факторами, несомненно связано с широким лечебным и профилактическим применением лекарственных препаратов. Многие больные некоторыми вида-

ми опухолей, заболеваниями крови, системной красной волчанкой, пузырчаткой, дерматомиозитом, узелковым периартериитом, ранее считавшиеся безнадежными, в настоящее время могут быть излечены, или жизнь их продлевается на многие годы. Однако появление многих новых активных препаратов влечет за собой и отрицательные последствия. Помимо широкого использования медикаментов по показаниям их иногда назначают без достаточных оснований или больные применяют самостоятельно. Это приводит к значительному увеличению числа осложнений и побочных явлений. По данным Американской Медицинской Ассоциации (1971), осложнения только средней тяжести и тяжелые, в том числе и смертельные, регистрируются у 1,5—3% больных, получающих медикаментозное лечение. Побочные явления и осложнения от лекарств наносят большой экономический ущерб современному обществу. Лекарственная болезнь превращается в серьезную опасность, а проблема осложнений и побочных явлений медикаментозной терапии становится одной из ведущих в современной медицине.

Количество побочных реакций и осложнений лекарственной терапии, объединяемых под названием лекарственной болезни, является в настоящее время значительным. Клинические проявления лекарственной болезни отличаются полиморфизмом и часто неспецифичны, что затрудняет своевременную диагностику. Наиболее демонстративными и частыми проявлениями лекарственной болезни кроме повышения температуры тела, озноба, слабости, головных болей и т. п. являются медикаментозные поражения кожного покрова и доступных осмотру слизистых оболочек. Эти поражения проявляются самостоятельно или сочетаются с аналогичными по этиологии и патогенезу заболеваниями внутренних органов и систем, являясь своеобразным индикатором лекарственной болезни.

Практический опыт и анализ литературы показывают, что в диагностике лекарственной болезни часто наблюдаются ошибки. Возникновение у больных в процессе медикаментозной терапии сыпи или симптомов поражения внутренних органов нередко расцениваются как обострение основного заболевания, суперинфекция или сопутствующее поражение, не имеющее прямой связи с проводи-

мым лечением. Однако это может быть одним из вариантов лекарственной болезни.

При этом, ввиду недостаточного знакомства с кожными проявлениями лекарственной болезни, не уделяется достаточного внимания возникшему или усилившемуся поражению кожи и слизистых. И как следствие назначается нерациональное лечение, что может привести к серьезным последствиям. Поэтому в работе мы стремились привести наиболее часто встречающиеся симптомы лекарственной болезни (поражение кожи и слизистых).

Ю. Ф. Королев

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЧАСТОТА, КЛАССИФИКАЦИЯ

Под лекарственной болезнью понимают побочные явления и осложнения, возникающие в результате методически правильного применения медикаментов. Термин «лекарственная болезнь» впервые был применен в 1901 г. Е. А. Аркиным для обозначения осложнений, наблюдавшихся от наружного применения ртутной мази. Е. М. Тареев [71], Е. Я. Северова [66], Ю. К. Купчинскас с соавторами [41], как и сам Е. А. Аркин [6], относят к лекарственной болезни только неспецифические реакции на медикаменты, т. е. побочные реакции и осложнения преимущественно аллергического характера. Едва ли это является справедливым, так как по клиническим признакам нередко трудно провести четкое различие между специфическими и неспецифическими реакциями на медикаменты. Например, геморрагический васкулит при лечении цитостатическими препаратами или антикоагулянтами может развиться вследствие специфических фармакологических свойств указанных медикаментов, аллергической реакции или их сочетания.

Ограничение болезненных проявлений рамками неспецифичности существенно уменьшает круг патологических процессов, обязанных своему развитию медикаментозной терапии. Так, лечение глюкокортикоидными гормонами, широко применяемое при многих тяжелых заболеваниях, часто сопровождается развитием осложнений, которые являются специфичными для указанных

препаратов и связаны с особенностями их фармакологического действия. Поэтому более справедливым нам кажется мнение Albahary [94], X. Планельеса, А. Харитоновой [56], П. И. Шимарина [87] и других, которые относят к лекарственной болезни все нежелательные последствия от медикаментозной терапии, в том числе и не выходящие за пределы прямого или побочного фармакологического действия.

Данные о частоте побочных явлений и осложнений медикаментозной терапии весьма варьируют. На их частоту влияют характер препарата, методика лечения, особенности заболевания, контингент больных и другие менее изученные факторы. По некоторым данным, осложнения и побочные явления различного характера отмечаются примерно у 7% больных, получающих медикаментозную терапию [49]. Количество только аллергических реакций от пенициллина и его дериватов колеблется от 1,5 до 22%.

По данным Ю. П. Бородина [15], из 22 591 больного ревматизмом, получавшего сезонную профилактику бициллином, аллергические реакции наблюдались у 2,9—3%, среди 1106 больных бронхиальной астмой — у 19,8%, причем у амбулаторных больных этот процент составлял 16, а у стационарных — 44,8. Медикаментозные аллергические реакции на пенициллин наблюдались у 38,3%, на препараты пиразолонового ряда — у 11,8%, на аспирин — у 10,9%, на стрептомицин — у 9,5% больных. В условиях интенсивной и длительной терапии цитостатическими препаратами (циклофосфаном, метотрексатом, рубомицином) побочные явления наблюдаются практически у 100% больных. Значительную часть осложнений и побочных явлений, особенно аллергической природы, составляют медикаментозные токсидермии, являющиеся одним из наиболее частых проявлений лекарственной болезни.

Проявления лекарственной болезни в большинстве случаев обусловлены измененной реактивностью организма и определяются состоянием организма, а не индивидуальными свойствами лекарственного вещества. Тем не менее все осложнения и побочные явления связаны именно с медикаментами. Различные по химическому составу и фармакологическому действию лекарственные препараты-антибиотики, сульфаниламиды, про-

изводные пиразолона, фенотиазина, барбитуровой кислоты, антикоагулянты, транквилизаторы и другие — нередко вызывают аналогичные по клинической картине и патологоанатомическим изменениям проявления. Неспецифичность клинических проявлений особенно четко проявляется при осложнениях аллергического происхождения. Поэтому в основу всех существующих классификаций лекарственных побочных явлений и осложнений положен патогенетический принцип. В 1971 г. в г. Льеже на I Международном симпозиуме, посвященном осложнениям лекарственной терапии, была предложена классификация причин и механизмов возникновения побочных явлений и осложнений.

1) передозировка: а) абсолютная (непосредственная или в результате кумуляции), б) относительная;

2) непереносимость;

3) побочные явления: а) специфические, б) неспецифические;

4) вторичные действия;

5) идиосинкразия;

6) аллергические реакции.

Некоторые положения классификации требуют расшифровки. Так, непереносимость лекарств, не связанная с аллергией и идиосинкразией, по-видимому, может быть объяснена генетически определенным недостатком энзимов, вызывающих метаболизм лекарств, например инактиваторов изониазида или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Отсутствие последнего фермента вызывает быстрое развитие гемолитической анемии за счет лизиса эритроцитов при приеме примакина, акрихина, производных пиразолона, нитрофурана, сульфаниламидных препаратов и некоторых антибиотиков [49].

Побочные явления в указанной классификации разделяются на специфические и неспецифические. Специфические являются нежелательным следствием прямого фармакологического действия лекарств, например гирсутизм при назначении андрогенов женщинам или подавление гемопоэза цитостатическими препаратами. Основным недостатком предложенной классификации является наслоение механизмов развития, например непереносимости и идиосинкразии.

Более удачной с нашей точки зрения является патогенетическая классификация побочного действия лекарств,

предложенная Ю. К. Купчинскас и соавторами [41]. По механизму развития все осложнения разделяются на аллергические, токсико-метаболические, инфекционные, нейрогенные и вызванные прекращением дачи лекарств. Аллергические осложнения связываются с реакциями немедленного и замедленного типа; токсико-метаболические осложнения могут быть экзогенного (передозировка, синергизм, интерференция медикаментов) и экзо-эндогенного происхождения (нарушения биотрансформации лекарств, фармакогенетические последствия). К инфекционным осложнениям отнесены дисбактериоз, суперинфекция, кандидоз. В эту группу осложнений необходимо включить и обострения под влиянием терапии скрыто протекающих инфекционных заболеваний, например туберкулеза, остеомиелита, микоза, а также возникновение новых инфекционных поражений (пневмония, фурункулез). Появление инфекционных осложнений лекарственной терапии связано с подавлением защитных реакций организма (глюкокортикоидные гормоны, цитостатические и иммуностатические препараты), гиповитаминозом (антибиотики), подавлением конкурентной флоры, нарушением обменных процессов (диабет). Определенную роль в возникновении инфекционных осложнений имеет образование устойчивых к действию антибактериальных препаратов штаммов микроорганизмов, что может изменить типичную клиническую картину болезни.

Побочные явления и осложнения медикаментозной терапии токсического характера возникают чаще при продолжительном лечении. Отмена медикамента или снижение его дозы способствуют ликвидации осложнения. Кроме того, токсические осложнения часто имеют специфический характер, типичный для определенного лекарства или группы сходных по химическому строению и фармакологическому действию препаратов. Поэтому распознавание подобных побочных явлений и осложнений при знании фармакологии препарата нетрудно. Значительно сложнее правильная диагностика неспецифических реакций на лекарства, связанных с индивидуально повышенной чувствительностью к медикаментам. В основе подобных осложнений в большинстве случаев лежат аллергические реакции, возникающие в организме в результате воздействия на него различных чужеродных веществ.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ АЛЛЕРГИЯ

В основе медикаментозной аллергии лежит реакция антиген-антитело, в которой в качестве антигена выступает лекарственное средство. Некоторые препараты имеют белковый или полипептидный характер (лечебные сыворотки, вакцины, адренокортикотропный гормон, инсулин, гамма-глобулин) и с точки зрения классической иммунологии относятся к полноценным антигенам, способным без дополнительной трансформации вызывать в организме образование антител. Большинство используемых медикаментов, представляющих собой химические соединения органического или неорганического состава, относятся к гаптенам или неполным антигенам. При введении в организм подобные лекарственные препараты или продукты их биотрансформации соединяются с белками кожи, крови, тканей. Образуются комплексы, обладающие свойствами полноценных антигенов, которые вызывают образование антител. Механизм развития сенсибилизации от медикаментов стал более понятным после серии работ Landsteiner с соавторами [150]. Установлено, что различные простые химические вещества при соединении их азосвязью с белком в пробирке приобретают антигенные свойства. В последующие годы была доказана возможность подобного соединения химических веществ, в том числе и медикаментов, с белками непосредственно в организме.

Аллергенная активность комплекса медикамент+белок в определенной степени зависит от химического строения медикамента. Так, медикаменты, содержащие бензольное кольцо и радикал в виде аминогруппы или атома хлора, особенно легко связываются с белками, образуют сравнительно устойчивые белково-медикаментозные комплексы и вызывают активное образование антител. Однако степень сенсибилизирующего действия различных лекарств определяется не только их количеством, находящимся в связанном состоянии. Более существенное значение, как установлено специальными исследованиями [5], имеет устойчивость связи белок-медикамент, т. е. стабильность образовавшегося в организме антигенного комплекса. Наиболее прочные ковалентные связи с белком возникают у сравнительно небольшого количества медикаментов, способных образовывать при взаимодей-

ствии с карбоксильными, окси-, амино- и сульфгидрильными группами аминокислот белков устойчивые к гидролизу комплексы. Подобными свойствами обладают производные арсенобензола (новарсенол, миарсенол), нитробензола (левомицетин), парааминобензола (новокаин, ПАСК) и близкие к ним по основной структуре производные парафенилендиамина (стрептоцид и др.), имеющие в основе циклические ядра — производные пиразолона (амидопирин, анальгин), пиримидина, фенотиазина, хиноны, а также стрептомицин, неомицин, хлорэтиламины и некоторые витамины (особенно группы В). Общность строения основных структур медикаментов, например новокаина и сульфопрепаратов, может вызвать появление групповых и перекрестных реакций. Специфичность образующихся в организме антител в основном обусловлена химической структурой препарата (антигена или гаптена).

Антитела. В ответ на введение в организм антигенов или при их образовании в результате конъюгации гаптена с белком в жидких средах организма и клетках образуются специфические факторы — антитела. Они вырабатываются лимфоидными клетками лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, миндалин. Антитела можно обнаружить в крови уже через 7—15 дней после первого введения аллергена. Максимальное количество циркулирующих в крови антител наблюдается в течение нескольких недель и постепенно снижается. Основной биологической функцией антител в организме является защитная, направленная на уничтожение или нейтрализацию различными путями (фагоцитоз, преципитация, агглютинация, лизис) вредных биологических агентов (бактерии, вирусы) и продуктов их жизнедеятельности. Подобные антитела, функция которых связана с защитой организма, относятся к группе защитных. Кроме защитных антител в организме образуются другие, обладающие способностью сенсибилизировать ткани организма по отношению к антигенам. Среди сенсибилизирующих или аллергических антител принято различать анафилактические (преципитирующие) и реагины, или кожно-сенсибилизирующие антитела (А. Д. Адо). Анафилактические антитела обнаруживаются в крови животных и человека после сенсибилизации чужеродной сывороткой. Эти антитела, структурно принадлежащие к гамма-глобулинам,

обладают термостабильностью и при реакции с вызвавшими их образование антигенами образуют преципитаты, а при крупном размере антигена и его нерастворимости — агглютинацию. Анафилактические антитела свободно циркулируют в крови и с сывороткой крови могут быть перенесены здоровому человеку или животному, обуславливая состояние пассивной сенсибилизации. Последовательное введение такому человеку или животному соответствующего антигена приводит к развитию общей или местной аллергической реакции немедленного типа.

Вторым видом антител, обнаруживаемых при аллергических реакциях, являются так называемые реагины. Методом электрофореза установлено, что реагины относятся к глобулинам γ_1 (Ig A, Ig E). В отличие от анафилактических антител реагины термолабильны, быстро разрушаются при нагревании до $+56°$, не обладают преципитирующими свойствами и не проходят через плацентарный барьер. При образовании реагины быстро фиксируются клетками кожи, эндотелия, возможно и другими мезенхимальными, в том числе и клетками крови — эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами, вызывая их сенсибилизацию. Свойство реагинов фиксироваться на форменных элементах крови используются в диагностических целях.

По классификации Cooke [115], все аллергические реакции разделяются на 2 основные группы: реакции немедленного и замедленного типа. Позже реакции немедленного типа стали обозначаться как аллергические реакции с циркулирующими, гуморальными антителами, или химэргические реакции [3]. При реакциях немедленного типа специфические антитела, находящиеся в жидких и тканевых средах, быстро реагируют с поступившими в организм антигенами. Клинические проявления аллергических реакций немедленного типа возникают не позднее 4—6 ч после приема медикамента (аллергена или гаптена), его подкожного, внутримышечного введения, провокационных или кожных проб. Часто проявления химэргической реакции возникают через 10—20 мин после поступления аллергена в организм. К аллергическим осложнениям, связанным с циркулирующими антителами, относят анафилактический шок, крапивницу и отек Квинке, сывороточную болезнь и сывороточноподобные (анафилактоидные) реакции, бронхиальную астму,

аллергические риносинусопатии, обострения основных заболеваний аллергического характера, агранулоцитоз, пурпуру и гемолитическую анемию [15]. Реакции типа феномена Артюса относятся к местным проявлениям немедленной или немедленно-замедленной аллергии.

Механизм аллергических реакций немедленного типа, по мнению А. Д. Адо, складывается по крайней мере из 3 стадий: иммунологической, патохимической и патофизиологической.

На I стадии введение антигена приводит к реакции антиген-антитело в области шоковых органов (сосудистые стенки, кожа, соединительная ткань, серозные и синовиальные оболочки, гладкомышечные органы).

Сущность II стадии состоит в том, что в результате реакции образуются биологически-активные вещества — гистамин, серотонин, брадикинин, медленно действующее вещество анафилаксии и др.

На III стадии образовавшиеся в результате реакции токсические вещества вызывают местное повреждение тканей и общую реакцию.

Реакции замедленного типа, или китэргические (по А. Д. Адо), связываются с наличием не гуморальных, а клеточных антител (например, туберкулиновая аллергия). Тканевые повреждения, возникающие при введении больному туберкулезом туберкулина, по своему иммунологическому механизму типичны и для других аллергических реакций замедленного типа. При китэргических реакциях клинические проявления аллергии в ответ на введение специфического антигена развиваются через 6—48 ч, а иногда и позднее. Кроме туберкулеза реакции замедленного типа обнаруживаются при паразитарных, вирусных, грибковых и аутоиммунных заболеваниях, контактных дерматитах, некоторых токсидермиях и др. При аллергии замедленного типа антитела в сыворотке не обнаруживаются и состояние повышенной чувствительности может быть перенесено к реципиенту лимфоцитами циркулирующей крови. Носителями иммунной специфичности являются и лейкоциты, которые повреждаются при добавлении антигена.

ПРИЧИНЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

Эспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями установлено, что повышенная чувствительность, в основе которой лежит аллергия, проявляется на 6—14-й день и позже после первого контакта организма с аллергеном. Однако хорошо известно, что аллергические реакции возникают далеко не у всех больных, а если возникают, то в различное время после начала лечения. При наличии предварительной сенсибилизации к определенному медикаменту последующий прием лекарств сразу вызывает аллергическую реакцию, однако у отдельных лиц она возникает на медикаменты, которые раньше не применялись.

Какие же факторы определяют реактивность иммунокомпетентной системы организма, осуществляющей иммунологический ответ на проникновение в организм бактерий, токсинов, химических веществ и других чужеродных объектов и субстанций? Наличие бактериальных, грибковых, пищевых аллергенов, пневмоаллергенов и других показывает, что медикаментозная аллергия является частным видом аллергических реакций, имеющих общие закономерности. В числе основных общих факторов, способствующих росту аллергических заболеваний, А. Д. Адо [3], П. Попхристов с соавторами [61] и другие указывают на загрязнение окружающей среды выхлопными газами, отходами химической промышленности и использование ядохимикатов в сельском хозяйстве, быту, применение большого количества медикаментов, вакцин и сывороток. Причиной, способствующей возникновению медикаментозных аллергических поражений, в первую очередь, является медикамент, особенно часто и бессистемно употребляемый [13, 14, 36, 37]. При первом приеме нового лекарства аллергическая реакция возникает редко. При выяснении анамнеза оказалось, что из 306 больных, у которых поражение возникло в первые дни приема медикамента, лишь 9,1% отрицали предварительный прием аналогичного лекарства. Остальные ранее неоднократно применяли медикамент, который вызвал у них развитие токсидермии. Из 582 больных токсидермиями, которых

мы наблюдали, в 1—4-й день лечения поражение возникло у 52,6%, между 5 и 16-м днями лечения — у 32,5% и в более поздние сроки — у 14,9%.

Медикаментозные токсидермии аллергического характера часто развивались при одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. Среди наших больных токсидермия возникла в 51,7% при одновременном приеме 3 и более медикаментов. Полипрогмазия увеличивает возможность поливалентной сенсибилизации, групповых и перекрестных аллергических реакций.

Она может оказывать вредное влияние в результате различных механизмов: синергидного или антагонистического действия медикаментов, нарушения обычной системы биотрансформации, кумуляции медикаментов.

У 18 из 32 больных синдромами Лайла и Стивенса — Джонсона установлено одновременное повышение чувствительности к нескольким различным по химическому составу медикаментам.

Закономерно развиваются аллергические осложнения у сенсибилизированных к определенному медикаменту лиц. Повышенная чувствительность к антибиотикам, сульфаниламидным препаратам, производным пиразолона и другим медикаментам сохраняется чрезвычайно долго — до 10 и более лет, часто имеет групповой и перекрестный характер [28]. Мы наблюдали развитие крапивницы и фиксированной эритемы через 5, 8 и 12 лет после первых клинических проявлений непереносимости пенициллина или сульфаниламидов. Кроме свойств лекарств важное значение в развитии аллергии медикаментозной природы имеет реактивность организма.

В основе аллергической реактивности лежит способность и интенсивность аллергического ответа иммунокомпетентной системы организма. Анализ реакций на медикаменты показывает, что аллергические осложнения, особенно тяжелые их формы — анафилактический шок, сывороточная болезнь, синдром Лайла — возникают значительно чаще у лиц, страдающих различными аллергическими заболеваниями: бронхиальной астмой, сенной лихорадкой, вазомоторным ринитом, экземой, нейродермитом. Обычно подчеркивается не только тяжесть возникающих аллергических осложнений, их частота, но и быстрота развития. В формировании аллергического «фона», который по существу является динамическим, кро-

ме наследственных, производственных, бытовых и прочих факторов существенное значение имеют заболевания инфекционного, паразитарного или другого характера, которые сами не являются аллергическими, но способны, в силу особенностей патогенеза, вызывать развитие аллергии или усиливать ее проявления, т. е. стимулировать выработку аллергических антител в ответ на самые различные аллергены. К числу таких заболеваний относятся микозы стоп, хронические дрожжевые поражения и стрептококковые заболевания. Многочисленными исследованиями [8, 84] доказана их аллергизирующая роль. Часто отмечается развитие аллергических реакций и близких к ним по патогенезу аутоиммунных процессов при хронических очаговых инфекционных процессах. Особенно часто возникают реакции на пенициллин у больных микозами стоп, что объясняется перекрестной сенсибилизацией ввиду антигенной близкости грибов и продуктов биотрансформации пенициллина. Внутрикожные положительные пробы на пенициллин при этом часто сочетаются с положительными реакциями на антигены грибов [84]. Ю. П. Бородин считает, что развитие аллергии к пенициллину в результате сенсибилизации организма продуктами метаболизма грибов-возбудителей микозов стоп и трихофитии происходит у 6—8% больных.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Лекарственная патология кожного покрова значительно отличается от лекарственных поражений других органов и систем полиморфизмом клинических проявлений и разнообразием патогенеза. Во-первых, при лекарственной терапии и даже незначительных осложнениях и побочных явлениях они могут быть обнаружены при осмотре. Во-вторых, кожа подвергается не только эндогенным влияниям различного характера, но и экзогенным механическим, физическим и химическим воздействиям, которые могут способствовать возникновению лекарственных поражений особого характера, не свойственного внутренним органам и системам. Иногда кожа поражается в результате внешнего действия на нее мазей, паст, растворов, косметических препаратов. Основными путями, по которым осуществляются патологические воздей-

ствия на кожу и отдельные элементы ее структуры, являются следующие:

1. Непосредственное экзогенное действие лекарственных веществ как химических агентов. В зависимости от характера лекарственного вещества и длительности его действия могут повреждаться эпителиальные клетки и верхняя часть дермы, нарушаться в них биологические процессы. Первично раздражающее действие лекарственных средств на кожу наблюдается редко. Чаще в результате повторных контактов с лекарственным веществом возникает аллергический дерматит.

2. Подавление лекарственными средствами защитных свойств кожи (рН кожи, состояние рогового слоя, характер функции сальных и потовых желез, фагоцитоз, иммуногенез). Снижение реактивности и ослабление защитных реакций наиболее четко проявляется при лечении цитостатическими и иммуностатическими препаратами, глюкокортикоидными и анаболическими гормонами. В результате изменения реактивности организма при медикаментозной терапии возникают или обостряются стрепто-стафилококковые, грибковые и дрожжевые поражения кожи.

3. Общие нарушения метаболизма. Действие многих лекарственных средств основано на включении их в процессы обмена. При этом в результате побочного фармакологического эффекта происходят нежелательные изменения различных видов обмена организма: белкового, жирового, углеводного, минерального, витаминного и других. В лекарственной патологии кожи наибольшее значение имеет нарушение углеводного, витаминного и порфиринового обмена. Углеводный обмен наиболее резко нарушается при лечении гормональными препаратами, витаминами, антибиотиками.

Лечение антибиотиками, особенно группы тетрациклина, приводит к развитию дисбактериоза, гиповитаминоза и последовательно кандидомикоза.

4. Прямое токсическое действие на кожу при парентеральном введении медикаментов. Подобный вариант лекарственных поражений кожи и слизистых оболочек наблюдается редко. Токсическое действие может проявиться при кумуляции препаратов, например солей тяжелых металлов (висмута, ртути), а также при использовании токсических дозировок. Язвенно-некротические

поражения кожи при отравлении барбитуратами развиваются в результате токсического повреждения сосудистых стенок.

5. Аллергические реакции. Являются наиболее частой причиной развития медикаментозных поражений кожи и слизистых. В зависимости от характера и степени возникающих при этом тканевых изменений клинические проявления колеблются от зуда, связанного с раздражением нервных окончаний гистамином и гистаминоподобными продуктами аллергической реакции, и крапивницы (локальное усиление проницаемости сосудов) до буллезного некроэпидермолиза и глубоких некротически-язвенных процессов.

6. Аутоиммунные реакции. Повреждение клеток и межклеточных структур в результате токсического или аллергического воздействий при медикаментозной терапии создает предпосылки для появления аутоантител, которые при подходящих к тому условиях продолжают процесс повреждения органов и тканей. Моменты, способствующие переходу преимущественно аллергических реакций в преимущественно аутоаллергические, недостаточно изучены, но несомненно провоцирующее значение дополнительных сенсибилизирующих и параспецифических (перегревание, переохлаждение, облучение) факторов.

7. Поражения кожи и слизистых, возникающие при лечении эндокринными и нейроплегическими препаратами. Нарушения роста волос, пигментации, кровообращения кожи, секреции сальных, потовых и слизистых желез, атрофические и дистрофические изменения могут возникать как в результате непосредственного действия препаратов на структуры кожи, так и опосредованно, путем воздействия на железы внутренней секреции и нервно-вегетативные центры.

8. Лекарственная фотосенсибилизация. В основе фотосенсибилизации лежат фототоксические, фотодинамические и фотоаллергические свойства медикаментов (сульфаниламиды, барбитураты, фенотиазины, производные анилина, некоторые антибиотики). Фотосенсибилизация может возникать как при наружном (у некоторых средств), так и при парентеральном применении препаратов. Разрешающий фактор — ультрафиолетовое облучение. Клинически реакция проявляется в форме солнеч-

ного ожога I—II степени, полиморфными высыпаниями или пузырями на открытых участках кожи. Фотосенсибилизация возникает при наличии у самого лекарственного вещества фотодинамических свойств (производные анилина), в результате нарушения порфиринового обмена (сульфаниламидные препараты, барбитураты) или по смешанному механизму. При фотоаллергии облучение провоцирует развитие аллергических или аутоиммунных реакций в сенсибилизированном медикаментами организме, т. е. играет роль «пускового агента».

9. Канцерогенное действие медикаментов. Доказано канцерогенное действие некоторых наружных средств (каменноугольный деготь), канцерогенных свойств у мышьяка и некоторых цитостатических препаратов. Канцерогенный эффект связан с непосредственным воздействием вещества на ДНК клеточных ядер и изменением генетических особенностей клеток.

10. Идиосинкразия, основанная на генетическом дефекте некоторых энзимных систем.

11. Медикаментозные реакции в результате поражения сосудов. Поражение сосудов, сопровождающееся повышением проницаемости и ломкости сосудистых стенок, кровоточивостью, зональной ишемией, может возникать в результате гиповитаминоза, тромбоцитопении и других изменений в свертывающей и противосвертывающей системах крови, непосредственного повреждения эндотелия и стенок сосудов. Подобные механизмы могут проявляться при аллергических и токсических воздействиях лекарственных средств и в некоторых случаях одинаковой клинической картиной, например пурпурой.

Перечисленные пути развития медикаментозных поражений кожи не исчерпывают вариантов, так как причинно-следственные отношения между различными механизмами медикаментозных реакций сложны и часто недостаточно изучены.

КЛИНИКА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТОКСИДЕРМИЙ

С 1965 г. мы наблюдали 596 больных с побочными реакциями и осложнениями от лекарств. У 582 из них реакция проявилась развитием токсидермии, у 14 — ана-

филактического шока или сывороточной болезни. Среди 582 больных 294 были женщины, 235 — мужчины и 53 — дети (мальчики и девочки) в возрасте до 14 лет. Возраст больных составлял от 2 месяцев до 83 лет, но 52% были в возрасте от 30 до 50 лет. У 23% наблюдавшихся больных токсидермия возникла при лечении различных заболеваний кожи, преимущественно экземы, нейродермита, микозов; у 1,7% больных — в процессе терапии венерических заболеваний. 26,3% больных получали медикаментозную терапию по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта. Значительная часть больных — 169 человек (29%) — лечились от острых простудных заболеваний (ангина, острый катар верхних дыхательных путей, грипп) и наблюдались преимущественно в весенний и осенний сезоны; 17,4% принимали лекарства в связи с легкими нарушениями состояния здоровья — головной болью, недомоганием, повышенной утомляемостью, нарушениями сна. У 2,6% больных развитие токсидермии произошло в результате профилактического применения вакцин, сывороток, гамма-глобулина, антибиотиков и сульфаниламидных препаратов.

Токсидермия у 50% больных возникла после приема медикамента или медикаментов внутрь; у 33,8% — после внутримышечного и у 8,1% — после подкожного введения лекарственного препарата. Из 582 больных 70 (13,7%) указывали на одновременное применение лекарств внутрь и парентерально. У некоторых больных (1%) токсидермия развилась в результате наружного применения медикаментов в форме мазей или растворов и сочеталась с явлениями контактного дерматита на месте аппликаций наружных средств.

На основании подробного выяснения анамнеза, анализа особенностей клинической картины поражения кожи и результатов иммунологических исследований была сделана попытка установить характер медикамента, ответственного за развитие токсидермии. Анализ данных показал, что наиболее часто в качестве этиологического фактора выступали антибиотики — пенициллин и его производные (фенилоксиметилпенициллин, экмоновоциллин, бициллины, полусинтетические пенициллины), тетрациклины, гризеофульвин, стрептомицин, мономицин, левомицетин и др. Роль антибиотиков в развитии токсидер-

мии доказана у 32,4% больных. Второе место по частоте занимали производные пиразолона (анальгин, амидопирин, бутадион и др.) — 12,7%, третье — сульфаниламидные препараты. Снотворные средства, преимущественно производные барбитуровой кислоты, находились на четвертом месте (4,4%), витамины — на пятом (4,1%), новокаин — на шестом (2%). У 51,7% больных развитие токсидермии было связано с одновременным приемом 3 и более различных лекарственных средств. Наиболее часто совместно назначали антибиотики, сульфаниламидные препараты, производные пиразолона или салициловой кислоты и витамины B_1, B_2, B_{12}, фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту, кальций и антигистаминные препараты. На долю всех остальных медикаментов — противомалярийных и туберкулостатических средств, антикоагулянтов, цитостатиков, сердечных и гипотензивных препаратов, транквилизаторов и гормонов — приходится лишь 17,9% токсидермий. У 4,4% больных установить характер медикаментов, вызвавших токсидермию, не удалось.

Из анамнестических данных больных представляют интерес сведения об аллергических заболеваниях и переносимости лекарственных препаратов. Из 582 наблюдавшихся больных в период развития токсидермии аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, астматоидный бронхит, вазомоторный ринит, сенная лихорадка, крапивница, детская экзема, экзема взрослых, профессиональная экзема, нейродермит) страдали 92 человека (15,8%); у 127 больных (22%) имелись указания на подобные заболевания в прошлом. Таким образом, у 37,8% токсидермия развилась на фоне уже существующего аллергического состояния организма. Значительная часть больных (29,1%) указывала на непереносимость одного или нескольких лекарственных средств. Токсидермия у больных этих групп, как правило, развивалась в первые часы и дни после начала лекарственной терапии.

Морфологические типы реакций на медикаменты весьма разнообразны. Токсидермия по своим проявлениям и течению может полностью соответствовать нескольким десяткам хорошо известных кожных заболеваний. Лишь в одиночных случаях, например при реакции типа фиксированной эритемы, возможно без тщательного выяснения анализа высказать предположение о лекарственной при-

роде заболевания кожи. Поражения кожи у наблюдавшихся больных проявлялись кожным зудом, розеолезными и эритематозными высыпаниями (70 больных), крапивницей и ангионевротическим отеком (139 больных), папуло-везикулезными, везикулезными и дисгидротическими сыпями (42 больных), в форме фиксированной и многоформной экссудативной эритемы (112 больных), буллезных высыпаний (9), синдромов Стивенса — Джонсона (25) и Лайла (18), йодистых и бромистых угрей (47), йододермы (3), по типу геморрагического, узловато-некротического или полиморфного васкулита (15), эритродермии (10), красного плоского лишая (4) и других более редких форм.

По тяжести течения различают легкие, средней тяжести и тяжелые токсидермии. К числу легких аллергических реакций (I степень) можно отнести зуд кожи, умеренно выраженную крапивницу, фиксированную эритему, пятнисто-папулезную форму экссудативной эритемы, реакции по типу красного плоского лишая, центробежной эритемы. Общие явления чаще отсутствуют, наблюдается эозинофилия крови.

К токсидермиям средней тяжести (II степень) относятся крапивница с большим числом волдырей, отек Квинке, распространенные высыпания пятнистого, папуло-везикулезного и буллезного характера, геморрагические васкулиты. При реакциях средней тяжести наблюдаются повышение температуры, изменения крови, иногда поражаются внутренние органы.

К тяжелым поражениям (III степень) относятся синдромы Лайла и Стивенса — Джонсона, эритродермия, узловато-некротизирующиеся васкулиты, бромодерма и йододерма, синдром системной красной волчанки, а также высыпания, сочетающиеся с анафилактическим шоком или симптомокомплексом сывороточной болезни. Тяжелые формы токсидермий, как правило, сочетаются с поражениями внутренних органов и систем и могут заканчиваться летальным исходом. В патогенезе тяжелых и затяжных реакций, продолжающихся долгое время после прекращения приема лекарственного препарата, повидимому, аллергические реакции обычного типа, в которых роль антигена (гаптена) играет только медикамент, преобладают лишь на первом этапе. В дальнейшем ведущее место приобретают аутоиммунные реакции цеп-

ного характера. Примером может служить развитие системной красной волчанки с типичными клиническими и иммунологическими изменениями в результате медикаментозной терапии некоторыми препаратами.

З у д к о ж и. Чувство интенсивного зуда является характерным для большинства медикаментозных токсидермий, особенно когда токсидермия проявляется крапивницей. С возникновения сильного зуда может начинаться развитие лекарственной реакции.

У некоторых больных зуд кожи, а иногда и слизистых оболочек, может быть единственным внешним симптомом развивающейся медикаментозной непереносимости.

Зуд может иметь распространенный или ограниченный характер и варьировать по интенсивности от умеренно выраженного до нестерпимого. Внезапно начавшись, медикаментозный зуд может быть постоянным или проявляться пароксизмами. В отдельных наших наблюдениях зуд кожи сочетался с умеренно выраженными проявлениями сывороточной болезни — субфебрильной температурой, полиаденитом, артралгиями. Острые приступы кожного зуда могут возникать при употреблении опия, морфина, промедола, препаратов белладонны, золота, мышьяка, пенициллина, сульфаниламидов, барбитуратов, новокаина, брома, витамина B_1, атофана, сывороток и вакцин, инсулина, адренокортикотропного гормона и других. Зуд, развивающийся на почве аллергической реакции, у ранее сенсибилизированных проявляется немедленно. Если сенсибилизация происходит в период лечения, то зуд возникает в сроки от 4—5 дней до 2—3 недель. В любом случае внезапное появление или резкое усиление зуда — изолированного или в сочетании с кожными высыпаниями — должны направлять мысль врача в отношении развития медикаментозной непереносимости.

Р о з е о л е з н ы е в ы с ы п а н и я. Розеолезная или мелкопятнистая сыпь возникает в результате временного расширения мелких кровеносных сосудов поверхностных слоев кожи. Медикаментозная розеола развивается остро, начинаясь обычно с зуда и мелких пятен ярко-розового или красного цвета. Пятна имеют круглую или овоидную форму, нечеткие границы и могут сливаться. Сыпь локализуется преимущественно на коже туловища и лица. Реже поражаются конечности. Розеолезная сыпь, иногда с кровоизлияниями, может возникать на слизистой полос-

ти рта. Уже на 2—3-й день существования элементы сыпи начинают шелушиться, причем отрубевидное шелушение происходит по всей поверхности пятен. Цвет высыпаний постепенно становится синюшно-розовым, зуд уменьшается. Длительность вспышки высыпаний подобного характера при условии прекращения приема лекарства, вызвавшего реакцию, не превышает 1—2 недель. По внешнему виду в начальном периоде сыпь может симулировать сифилитическую розеолу, розовый лишай, корь, скарлатину. При дифференциальной диагностике медикаментозных розеолезных высыпаний следует иметь в виду их острое начало на фоне медикаментозной терапии, наличие интенсивного зуда, шелушение элементов сыпи, их склонность к слиянию, частое сочетание с уртикарными и пузырными элементами, а также учитывать результаты дополнительных серологических и иммунологических реакций.

Розеолезные высыпания коре- и скарлатиноподобного характера, типа розового лишая и сифилитической розеолы наблюдались нами после применения антибиотиков (пенициллин, тетрациклин, левомицетин, стрептомицин, гризеофульвин), витаминов B_1, B_6, B_{12}, А, Е, кокарбоксилазы, сульфаниламидных препаратов, производных пиразолона, барбитуратов, препаратов йода.

Из 62 наблюдавшихся нами больных с токсидермией розеолезного характера у 7 больных сыпь возникла в первые дни медикаментозной терапии, у 49 — на 2-й неделе лечения. О трудности правильной диагностики токсидермий розеолезного типа свидетельствуют многие наблюдения. Приводим одно из них.

Больная М., 19 лет. Поступила в кожное отделение с диагнозом: себорея, абсцедирующие угри. В анамнезе у больной отмечается непереносимость некоторых пищевых продуктов (яйца, клубника), после употребления которых возникает крапивница. На коже лица, спины, груди отмечаются усиленное салоотделение и многочисленные пустулезные, абсцедирующие и флегмонозные угри. Со стороны внутренних органов патологических изменений нет. Анализы крови, мочи, белковые фракции сыворотки крови в пределах нормы.— Больной назначена наружная терапия, аутогемотерапия и тетрациклин внутрь по 200 тыс. ед 3 раза в день. На 10-й день лечения у больной повысилась температура до 38,4° и одновременно появились зуд и сыпь из мелких (до 5—8 мм), слегка возвышающихся ярко-красных элементов на лице, шее, туловище и разгибательных поверхностях конечностей. Высыпные элементы не сливались. На всей поверхности элементов быстро развилось отрубевидное шелушение. Зев гипереми-

рован, миндалины увеличены и отечны. В крови — лейкоцитоз, эозинофилия (9%), ускоренная РОЭ. Вызванный на консультацию врач-инфекционист установил диагноз кори, и больная была переведена в инфекционное отделение. Через 3 дня диагноз кори был отвергнут, так как с отменой тетрациклина температура снизилась до нормы, зуд исчез, а сыпь начала быстро разрешаться. Реакция дегрануляции базофилов дала резко положительный результат с тетрациклином. Установлен диагноз токсидермии от тетрациклина. После выписки из клиники больная по собственной инициативе при ангине приняла 2 таблетки окситетрациклина, и реакция аналогичного характера у нее развилась вновь.

Лекарственные эритемы. При эритемах сыпь проявляется преимущественно в форме крупных или сливных гиперемических пятен. Эритема возникает первично или образуется в результате слияния розеолы. Нередко эритема является начальной стадией развития других элементов сыпи, например пузырей. Полное развитие эритемы происходит в течение 2—3 дней. В этот период эритематозные пятна имеют ярко-розовый или красный цвет, кожа на них может быть слегка отечной. В дальнейшем на очагах развивается крупнопластинчатое шелушение, цвет очагов становится синюшно-розовым.

Своеобразной формой реакции на некоторые медикаменты является эритема 9-го дня (лихорадка 9-го дня, реакция Милиана), которая иногда возникает на 5—20-й день вливаний сальварсанных препаратов. При этом речь идет о возникновении диффузной или крупнопятнистой эритемы на коже туловища, реже лица и конечностей. Эритема и энантема сочетаются с повышением температуры, головными болями, иногда — с менингеальными явлениями, артралгиями, нефропатией, гепатитом. У некоторых больных эритема 9-го дня сопровождается нарастающей эозинофилией, агранулоцитозом. Течение лихорадки 9-го дня в большинстве наблюдений благоприятное. Реакция завершается через 5—10 дней. Некоторые больные в дальнейшем не переносят новарсенола. Кроме арсенобензолов эритема 9-го дня может возникать при лечении осарсолом, солями висмута, ртути, препаратами золота и изредка — от антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, тиоурацила. Мы наблюдали возникновение эритематозных высыпаний на 10—18-й день лечения новарсенолом, бисмоверолом, тетрациклином, флагилом.

Крапивница. Отек Квинке. Крапивница характеризуется быстрым возникновением на коже волды-

рей и сильным зудом. Волдыри имеют вид возвышающихся над уровнем кожи уплощенных образований, величиной от чечевицы до ладони. Консистенция их плотно-эластическая, форма круглая, овоидная или неправильная, границы четкие. Цвет волдырей изменяется от ярко-красного до фарфорового в зависимости от состояния кровеносных сосудов в зоне элементов. Волдырь представляет собой ограниченный отек кожи, возникающий в результате повышения проницаемости сосудистых стенок. Крапивница может быть острой и хронической (рис. 1) и длиться от нескольких часов до многих месяцев, но каждый отдельный элемент существует не более 1—2 дней и исчезает, не оставляя стойких изменений кожи. Распространенность сыпи различная — от одиночных волдырей на ограниченном участке кожи до обильной сыпи, покрывающей всю поверхность тела. При гигантской крапивнице или отеке Квинке возникает 2—3, редко более, волдырных элемента, но они имеют очень большие размеры и внешне могут напоминать опухоль. Отеки обычно возникают в области верхней или нижней губы, носа, лба, на коже туловища и конечностей, иногда на слизистой рта и гортани. Отдельный отек существует несколько часов или дней и затем бесследно исчезает. В отличие от крапивницы отек Квинке сопровождается незначительным зудом.

Причиной возникновения крапивницы часто является непереносимость лекарственных средств. Из 582 наблюдавшихся больных с медикаментозными токсидермиями 139 (23,8%) страдали крапивницей и отеком Квинке (38,8% мужчин и 61,2% женщин). Подавляющее большинство — 122 больных — получали лечение по поводу сифилиса, гонореи и заболеваний кожи. И у 84,8% реакция на медикаменты выражалась в остром возникновении распространенной волдырной сыпи и сильном зуде кожи; у остальных возникла крапивница в сочетании с отеком Квинке или только гигантские волдыри. В первые часы после применения медикаментов крапивница возникла у 16,5% больных, на 3—12-й день терапии — у 69%. Приступ медикаментозной крапивницы по тяжести может быть различным. У большинства больных крапивница протекала в легкой форме и ограничивалась кратковременным высыпанием отдельных небольших волдырей, исчезавших при отмене медикамента или назначении анти-

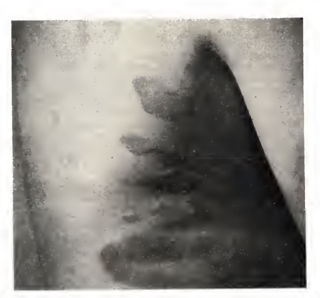


Рис. 1. Крапивннца от пеиицнллина

гистаминных препаратов. Реже наблюдались затяжные и распространенные формы с большим числом крупных волдырей. Подобные формы средней тяжести иногда продолжались и после отмены вызвавшего их лекарства, были упорны по отношению к терапии, имели склонность к переходу в хронические.

У некоторых больных (у 20,9%) крапивница сочеталась с выраженной общей реакцией. Последняя проявлялась в повышении температуры до 38—38,5°, головных болях, миалгиях и артралгиях, резкой слабости. У отдельных больных одновременно с крапивницей развивалась типичная картина сывороточной болезни. При одномоментном высыпании крупных волдырей у 3 больных отмечено анафилактоидное состояние с резким падением кровяного давления. В крови больных, как правило, увеличивалось число эозинофилов. Иногда наблюдалась транзиторная альбуминурия. Приводим наблюдение.

Больная Ч., 49 лет. Во время пребывания в саиатории почувствовала головиую боль, слабость н зуд кожи лица после случайиого посещення аптекн. Прниняла несколько таблеток пиранала. Через 1—2 ч у больной развилось полуобморочное состояиие с паденнем ар-

териального давления до 70/30 мм рт. ст., температура тела повысилась до 39,1 °, зуд кожи усилился, появились высыпания. При осмотре у больной на коже лица, туловища и конечностей располагалось большое количество волдырей. Правый глаз закрыт отечным веком, резко увеличена и отечная нижняя губа. Дермографизм уртикарный. Увеличены и болезненны подчелюстные, шейные, подмышечные и локтевые лимфатические узлы. В крови — умеренный лейкоцитоз (7800 лейкоцитов в мм³), эозинофилия (8,2%), ускоренная РОЭ. В моче — 0,32‰ белка. Отдельные эритроциты. В анамнезе больной — непереносимость пенициллина, новокаина, сульфаниламидных препаратов, аллергические реакции на запах духов.

Несмотря на лечение небольшими дозами преднизолона, пипольфеном, препаратами кальция и диетой тяжелое состояние у больной сохранялось 7—8 дней.

При анализе причин, предрасполагающих к развитию медикаментозной крапивницы, особенно четко видна роль исходной аллергической реактивности организма. Из 139 больных 78 человек (56,1%) страдали аллергическими заболеваниями в момент возникновения крапивницы или ранее и указывали на медикаментозную и пищевую сенсибилизацию; 9 человек находились под наблюдением у аллергологов в связи с поллинозом.

По нашим наблюдениям, лекарственная крапивница наиболее часто возникает при назначении пенициллина, бициллинов, гризеофульвина, пирогенала, АКТГ, инсулина, гамма-глобулина, депо-падутина и депо-колликреина, лечебных сывороток, вакцин, плазмы и новокаина, стрептомицина, мономицина и других препаратов. Значительно реже крапивница и отек Квинке возникают в результате приема сульфаниламидных препаратов, производных пиразолона, барбитуровой и анилиновой кислот, антикоагулянтов, тетрациклина, эритромицина, противотуберкулезных химиотерапевтических препаратов. У отдельных больных уртикария наблюдалась от гистаглобулина и даже антигистаминных препаратов.

Эритродермия. Эритродермия проявляется генерализованным воспалительным поражением всего кожного покрова. Лекарственные препараты могут быть причиной трансформации имеющегося у больного кожного заболевания, например псориаза в эритродермию, но чаще они вызывают развитие первичной эритродермии. Поражение развивается остро или подостро в течение нескольких дней или 1—2 недель и начинается с зуда, покраснения и отечности кожи лица, туловища и конечностей, особенно в больших складках. Затем поражение

захватывает кожу лица, волосистой части головы, туловища, ладоней и подошв, т. е. практически всю поверхность кожного покрова. На высоте развития кожа гиперемирована, отечна, инфильтрирована, местами эрозирована, имеется экссудация. Могут возникать пузыри и пузырьки. Резко выражено отрубевидное и пластинчатое шелушение. Имеются многочисленные глубокие расчесы, серозные и кровянисто-серозные корки. Волосы на голове часто усиленно выпадают и редеют. Ногтевые пластинки, особенно на пальцах рук, деформируются, утолщаются, становятся непрозрачными и ломкими, крошатся. Кожа ладоней и подошв инфильтрирована, часто с гиперкератозом и трещинами. Длительное время может быть повышена температура. Из-за большой теплоотдачи больные все время чувствуют озноб. Отмечается множественное увеличение лимфатических узлов. Больные быстро худеют. Нередко развивается фурункулез, гидроадениты, пневмония, поносы.

Медикаментозная эритродермия имеет склонность к затяжному и вялому течению и может продолжаться несколько месяцев, особенно если причина ее развития не установлена. Этиологическая диагностика эритродермии нередко представляет значительную трудность. В этом отношении важно иметь в виду значение анамнестических данных, острое или подострое развитие эритродермии на фоне медикаментозной терапии, эффект отмены лекарственных средств и результаты иммунологического и гистологического исследования.

Эритродермия является сравнительно редкой формой реакции на лекарства. Из 582 больных токсидермией, последняя лишь у 10 человек (1,7%) проявилась эритродермией.

Нами наблюдались больные эритродермией, возникшей после применения новарсенола, осарсола, пенициллина, стрептомицина, олететрина, тетрациклина, новокаина, производных пиразолона.

Больной Т., 1950 г. рождения. В марте 1974 г. заболел воспалением легких и был направлен на лечение в терапевтическое отделение больницы. Ввиду непереносимости пенициллина, обнаруженной при внутрикожной пробе, больному начато лечение тетрациклином по 200 тыс. ед. 5 раз в день. Одновременно получал внутривенные вливания глюкозы с аскорбиновой кислотой, аскорутин, димедрол. На 4-й день лечения температура снизилась до нормы, улучшилось

общее состояние. На 7-й день приема тетрациклина появились зуд, покраснение и отечность кожи лица, крупнопятнистая эритематозная сыпь на туловище, повысилась температура. Тетрациклин отменен на 10-й день. При осмотре отмечены отечность, гиперемия, умеренное мокнутие и пластинчатое шелушение кожи лица, туловища и конечностей, за исключением кистей и стоп, полиаденит, отек и покраснение кожи в области луче-запястных и голено-стопных суставов, энантема. В крови — лейкоцитоз (9200) со сдвигом влево, эозинофилия (9%), ускоренная РОЭ (32 мм/ч), в моче — 0,16‰ белка, эритроциты.

В анамнезе больного указания на детскую экзему, частые ангины и плохую переносимость пенициллина. Больному назначено лечение небольшими дозами преднизолона — 4 таблетки (20 мг) в день с постепенным снижением дозы, инъекции глюконата кальция и наружные средства. Разрешение эритродермии продолжалось около 2 месяцев. Реакции лейкоцитолиза и дегрануляции базофилов в острый период были положительными на пенициллин и новокаин, к концу заболевания — и на тетрациклин.

Фиксированная эритема. Термин «фиксированные высыпания» (в настоящее время синоним «фиксированная эритема») впервые использовал в 1894 г. французский дерматолог Broq для обозначения медикаментозных пятнисто-бляшечных, пятнисто-уртикарных или пузырных высыпаний, рецидивирующих на одних и тех же участках кожи и оставляющих после себя стойкую пигментацию. Подобные поражения кожи стали известны после 1885 г., когда появился антипирин. До этого аналогичные высыпания наблюдались у больных, получавших хинин или препараты йода. В СССР фиксированная эритема стала часто описываться после 1938—1939 гг. в связи с широким применением стрептоцида и сульфидина, получив название «фиксированная сульфаниламидная эритема».

По вопросу клиники, этиологии и патогенеза фиксированных медикаментозных высыпаний имеется много работ, из которых наиболее обстоятельными являются исследования Л. В. Прорвич [62], Л. М. Брагиной [18], Engelgart [121], Becker [101], Furuya [125].

Под нашим наблюдением находились 103 больных фиксированной эритемой, среди которых 62,5% были женщины и 37,5% — мужчины. Возраст больных от 4 до 70 лет (большинство — 63,9% в возрасте от 30 до 50 лет). В детском возрасте заболевание возникало редко. Поражение характеризовалось возникновением одиночных (1—3) или множественных (30—40) очагов, причем первые вспышки проявляются именно одиночными очагами.



Рис. 2. Фиксированная эритема (амидопирин)

Излюбленной локализацией очагов является слизистая оболочка рта (твердое и мягкое нёбо, десны, слизистая щек), красная кайма губ, кожа вокруг рта, половые органы (большие и малые половые губы, кожа полового члена и его головка), межпальцевые складки на руках, тыльные поверхности пальцев рук и кистей, предплечья, кожа живота. Реже поражается кожа боковых поверхностей туловища, спины, плеч, бедер, голеней.

В зависимости от преобладающего вида первичных высыпаний целесообразно различать пятнисто-эритематозную, бляшечно-уртикарную и буллезную, или пузырную, формы фиксированной эритемы (рис. 2). По нашим наблюдениям, количественное соотношение форм составляло соответственно 20,3; 35,9; 43,8%.

При пятнисто-эритематозной форме первоначально возникает одно или несколько пятен величиной от 6—8 мм до 1—2 см в диаметре, правильной круглой или овоидной формы с четкими границами. Цвет пятен в первые 1—2 дня ярко розовый или красный, но в последующем становится синюшно-багровым, особенно в центральной части поражения. Периферическая зона обычно более яркая. Затем, начиная с центра, развивается отрубевидное шелушение и бурая стойкая пигментация. Субъективные ощущения в форме жжения и зуда кожи в области очагов существуют 2—3 дня и затем исчезают. При рецидивах заболевания, а они являются правилом, на местах старых очагов вновь возникают острые воспалительные явления, часто в более выраженной форме, и повторяется прежняя картина, но пигментация на местах очагов становится более интенсивной, коричнево-черного цвета. Аналогичные очаги появляются и на новых местах.

У больных бляшечно-уртикарной формой очаги представляются выступающими над уровнем окружающей кожи за счет отека и инфильтрации. В центре может образовываться абортивный пузырь с покрышкой сероватого цвета. Шелушение имеет пластинчатый характер и окаймлено бордюром отслаивающегося эпидермиса — остатками краевой части покрышки пузыря. Развивающаяся пигментация имеет аспидно-черный или насыщенно коричневый цвет. Срок разрешения воспалительных явлений может продолжаться до 12—14 дней.

Наиболее остро протекает буллезная форма фиксированной эритемы, при которой нередко поражаются кроме кожи еще и слизистые оболочки. В течение ближайших часов на местах отечно-эритематозных пятен появляются пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Через 1—2 дня содержимое пузырей подсыхает в серозно-кровянистые корки. На слизистой рта, влагалища, на головке полового члена и в складках кожи стадия пузыря проходит незамеченной и быстро образуются болезненные ярко-красные эрозии, создается картина эрозивного стоматита, вульвовагинита, баланопостита, уретрита.

Общее состояние у больных фиксированной эритемой нарушается незначительно. При распространенных формах уртикарно-бляшечного и пузырного типов могут от-

мечаться повышение температуры, мышечные и суставные боли. Изменения в крови в остром периоде болезни наблюдаются часто. Они выражаются в лейкоцитозе, эозинофилии, ускорении РОЭ.

Приводим пример типичного течения фиксированной эритемы.

Больной М., 46 лет, поступил в кожное отделение 17/IX 1975 г. с жалобами на поражение кожи полового члена. Болен 2 года. Заболевание протекает в форме вспышек, которых всего было 8 или 9. Вспышки чаще бывают в феврале — апреле и сентябре — декабре. Иногда рецидив заболевания совпадает с простудой и приемом лекарств. При рецидиве воспаление развивается на прежних местах.

Объективно: на коже живота расположено слегка шелушащееся пятно аспидно-серого цвета величиной с 5-копеечную монету. На головке полового члена,в переходе на внутренний листок крайней плоти, расположена большая заживающая эрозия, окаймленная остатками покрышки пузыря. Вокруг эрозии отмечается зона гиперемии и пигментации. Незначительно увеличены паховые лимфатические узлы.

В крови — 9200 лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, 10% эозинофилов, 8% моноцитов. РОЭ — 32 мм/ч. Серологические реакции на сифилис отрицательны, бледная спирохета в отделяемом эрозии при множественных исследованиях не обнаружена. Реакции дегрануляции базофилов и агломерации лейкоцитов с амидопирином и сульфодимезином резкоположительны.

Важным признаком для диагностики фиксированной эритемы являются частые рецидивы заболевания — до 8—10 вспышек в год. Из 103 больных однократная вспышка заболевания отмечена только у 7 больных, от 2 до 5 вспышек — у 78, 6 и более рецидивов — у 18. Рецидивы чаще возникают в весенние и осенние месяцы, особенно после простудных заболеваний. Причиной возникновения заболевания или его рецидива, как выявлено из анамнеза и результатов специальных исследований, в подавляющем большинстве случаев являются медикаменты.

По нашим наблюдениям, за 1967—1975 гг. фиксированная эритема наиболее часто возникала после приема антипирина (рис. 3), амидопирина, анальгина и комбинированных препаратов (пирафен, пирамеин, пиранал и т. п.). Число больных фиксированной эритемой, у которых было доказана роль пиразолоновых препаратов, составляло 24,2%. Второе место по частоте занимали сульфаниламидные препараты (21,3%) и далее следовали барбитураты (люминал, барбамил и т. д.), производные салициловой кислоты (аспирин, салициловый

натрий), фенацетин, тетрациклин, пурген, транквилизаторы (аминазин, элениум, мепробамат), кодеин, терпингидрат, сердечные глюкозиды, эритромицин, мономицин.

Наши данные не совпадают с результатами наблюдений Furuya с соавторами [125], которые среди 489 больных фиксированной эритемой с помощью иммунологических тестов у 76% больных выявили сенсибилизацию к барбитуратам, у 5% — к антипирину и его аналогам, у 2% — к фенацетину и еще в меньшей степени — к сульфопрепаратам. Возможно, это связано с более широким применением в СССР сульфопрепаратов и более строгим, чем за границей, контролем над применением снотворных средств.

У значительной части исследованных нами больных с помощью реакции дегрануляции базофилов и провокационных проб констатирована групповая сенсибилизация. Она особенно четко проявлялась по отношению ко всем представителям производных пиразолона, сульфаниламидам, барбитуратам, тетрациклинам. У 14,5% больных доказана повышенная чувствительность и, соответственно, клинические реакции в форме фиксированных высыпаний на 2—3 лекарственных препарата различного химического состава. Чаще перекрестная сенсибилизация отмечалась одновременно к производным пиразолона и сульфаниламидным препаратам или барбитуратам.

Многоформная экссудативная эритема. Медикаментозная реакция типа многоформной экссудативной эритемы характеризуется острым лихорадочным началом и возникновением на коже тыльных поверхностей кистей и стоп, ладоней и подошв, слизистой рта, на половых органах, реже — на коже голеней, предплечий и туловища пятен, папул и пузырей. В зависимости от преобладающего типа элементов различают пятнистую, папулезную или буллезную формы заболевания. Пятнистая форма характеризуется возникновением многочисленных ярко-розовых или красных, иногда слегка отечных пятен. Форма пятен круглая, границы четкие, величина в диаметре — от 2—3 мм до нескольких сантиметров. Часть пятен иногда с самого начала состоит из двух зон: центральной, серовато-синюшного цвета, и периферической, в виде кольца ярко-крас-



Рис. 3. Фиксированная эритема от антипирина

ного, а затем синюшно-розового цвета. Через несколько дней цвет элементов становится блеклым, в центральной части, более бледным, развивается шелушение. При медикаментозном происхождении на местах разрешившихся пятен может оставаться черно-бурая пигментация.

У больных папулезной формой основными являются возвышающиеся над уровнем кожи отечно-инфильтративные папулы с запавшим центром и периферическим синюшно-розовым или красным валиком, что придает элементам кольцевидную форму. Величина элементов не превышает размеров 5-копеечной монеты. Иногда в

центре образуется небольшой пузырь, покрышка которого в процессе разрешения ссыхается в серозную или кровянисто-серозную корку.

При пузырной форме поражения преобладают пузыри, окруженные зоной гиперемии и отека. Пузыри быстро вскрываются, на местах эрозий образуются корки.

Медикаментозная реакция типа многоформной экссудативной эритемы (рис. 4) часто сопровождается общими явлениями в форме умеренного повышения температуры, суставными и мышечными болями, обычными для медикаментозных реакций изменениями в крови. Иногда отмечается преходящая альбуминурия. Общая длительность заболевания обычно не превышает 2—3 недель. Рецидивы наблюдаются редко. На местах разрешившихся высыпаний длительно сохраняется бурая пигментация.

Реакция типа многоформной экссудативной эритемы наиболее часто возникает в результате приема сульфаниламидных препаратов, производных пиразолона, барбитуровой кислоты, пургена, новокаина, антибиотиков группы тетрациклина, редко — от пенициллина и его дериватов, салицилатов, антикоагулянтов.

Синдром Стивенса — Джонсона. Синонимы: злокачественная экссудативная эритема, острый слизисто-кожно-глазной синдром, эрозивный плюриорфициальный эктодермоз. Большинство исследователей последних лет [14, 35, 36, 95] высказывается в пользу медикаментозно-аллергической природы заболевания. Синдром характеризуется бурным началом и острым течением, сочетанным поражением слизистых оболочек и кожного покрова, тяжелым состоянием больных и сравнительно высокой летальностью [147].

С 1969 г. наблюдали 25 больных синдромом Стивенса — Джонсона: 12 мужчин, 5 юношей и мальчиков, 8 женщин и девушек. Возраст больных — от 4 до 77 лет, 14 человек были моложе 20 лет. Заболевание у 21 из 25 больных возникло в осенне-весенний период.

Поражение развивалось остро, в течение нескольких часов, начиналось с повышения температуры до 39—40°, болей в горле, болезненности и гиперемии слизистых оболочек, особенно ротовой полости, резкой саливации, насморка, ревматоидных болей в суставах. У 7 из 25 больных в начальном периоде болезни отмечались



Рис. 4. Экссудативная эритема (сульфазол)

обильные герпетические высыпания на губах, слизистой рта, на гениталиях. У всех 25 больных было поражение слизистой оболочки щек, языка, десен с образованием болезненных и кровоточащих эрозий, поверхностных язв, пленчатых серовато-белых налетов. Наблюдалась резко усиленная саливация. Из ротовой полости исходил зловонный запах. На красной кайме губ, в углах рта и на коже вокруг отмечалось отделяемое эрозий, засохшее в толстые кровянисто-гнойные корки. У 22 больных наблюдалось двустороннее поражение конъюнктивы, причем у 5 человек конъюнктивит сочетался с кератитом. У 11 больных поражение слизистой рта и конъюнктивы сочеталось с катарально-гнойным ринитом.

Поражения половых органов, проявлявшиеся кли-

никой уретрита, эрозивного баланопостита, вагинита, наблюдались у 15 больных. У 4 больных развились поражения перианальной области и полуслизистой заднего прохода. Тяжесть общего состояния больных в значительной мере определялась вовлечением в процесс слизистых оболочек глаз, ротовой полости, гениталий.

Поражение кожного покрова у больных синдромом Стивенса — Джонсона было выражено в различной степени — от одиночных элементов до множественных и распространенных высыпаний типа экссудативной эритемы (рис. 5). У 4 из 25 больных при типичной картине поражения глаз, рта и гениталий на коже появлялись многочисленные и крупные пузыри с серозно-кровянистым содержимым, свойственные синдрому Лайла.

Высокая температура (до 39—40°) сохранялась первые 1—2 недели, затем постепенно снижалась до нормы. В крови отмечались высокие лейкоцитоз и РОЭ. Количество эозинофилов в острый период резко уменьшалось, но на 8—12-й день возрастало до 8—12%. Более чем у половины больных (у 14 из 25) на 6—15-й день с момента развития заболевания появлялись симптомы бронхопневмонии, плеврита, гломерулонефрита, миокардита. На 4—6-й неделе высыпания на слизистых носа, полости рта, половых органах и на коже разрешались, оставляя умеренную пигментацию.

Больной А., 13 лет. Заболел 12/X 1974 г. Заболевание началось с кашля, насморка, головных болей и болей в горле при глотании, незначительного повышения температуры. Врач поликлиники установил диагноз гриппа и назначил лечение этазолом и амидопирином. 18/X состояние больного резко ухудшилось, температура повысилась до 40,2 °, появились артралгии, миалгии, болезненность глаз, слизистой рта, боль в правом боку, сыпь на коже. С подозрением на скарлатину и воспаление легких помещен в инфекционную больницу. Лечение этазолом продолжалось, дополнительно назначен эритромицин, строфантин, наружные средства. При осмотре 20/X у больного отмечены керато-конъюнктивит, эрозивно-язвенный стоматит и ринит, баланопостит, уретрит. На веках, вокруг рта и носа, в носовых ходах — кровянисто-серозные корки. Отдельные элементы сыпи имеются на предплечьях, ладонях и подошвах. Эти элементы выглядят как отечные круглые пятна с синюшно-серым центром и ярко-красной периферией. Из-за болезненности не может есть; носовое дыхание затруднено, рот полуоткрыт, происходит постоянное отделение кровянистой слюны. Отчетливо ощутим гнилостный запах изо рта и носа. Мочеиспускание болезненно. Имеется кровянистое отделяемое из уретры. Вокруг заднего прохода несколько кровоточащих эрозий. Перкуссия, аускультация и рентгенография свидетельствуют о право-

стороней пневмонии. В крови: лейкоцитоз 16 800, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. 1,5% эозинофилов, резко ускоренная РОЭ. Гипергамма-глобулинемия.

Диагноз: синдром Стивенса — Джонсона медикаментозной природы.

Рекомендовано немедленно отменить сульфаниламидные препараты и амидопирин, назначить внутримышечно преднизолон по 25 мг в сутки, капельное введение в вену раствора Рингера, глюкозы, строфантин и дезинфицирующие средства наружно. Больной выздоровел через 6 недель. Исследование тестов дегрануляции базофилов и агломерации лейкоцитов подтвердило высокую степень сенсибилизации к сульфаниламидам, антипиретикам.

Клиническое выздоровление из 25 с синдромом Стивенса — Джонсона наступило у 23 больных.

У больного М., 77 лет, страдавшего кавернозным туберкулезом легких, пневмо- и кардиосклерозом, наступил летальный исход. На аутопсии установлены резкие патологические изменения со стороны желудочно-кишечного тракта эрозивно-язвенного характера, поражения сердечной мышцы, легких, почек. Второй больной, мальчик В., 4 лет, погиб в стадии выздоровления от тромбоэмболии после внутривенного введения реополиглюкина, глюкозы и аскорбиновой кислоты.

Представляет интерес изучение возможных причин и механизма развития синдрома. При подробном выяснении анамнеза установлено, что у 22 больных из 25 поражение кожи развилось в прямой связи с медикаментозной терапией, причем у 17 человек — в первые часы и дни, у 5 больных — после 5—14 дней приема медикаментов. 3 больных категорически отрицали прием каких-либо лекарств в течение 1—2 месяцев перед вспышкой, но указывали на предшествующие заболеванию кожи охлаждение, ангину, грипп. 17 больных самостоятельно или по назначению врача кратковременно принимали сульфаниламидные, жаропонижающие или антибиотические препараты по поводу острых респираторных заболеваний (пневмония, бронхит), ангины, гриппа, что, по-видимому, и объясняет сезонность синдрома. У 8 из них в прошлом отмечалась непереносимость медикаментов. 5 больных, у которых синдром развился после длительного приема лекарств, лечились по поводу туберкулеза легких и кожи, микоза, хронической пневмонии и шизофрении.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при-

чиной возникновения синдрома Стивенса — Джонсона у большинства наблюдавшихся больных были медикаменты, особенно сульфаниламидные препараты (10 больных), затем производные пиразолона, а также антибиотики группы тетрациклина (4 больных), стрептомицин, гризеофульвин и другие — люминал, пентабарбитал, аминазин, кодеин. Механизм развития поражения был аллергическим, так как синдром у большей части больных возникал уже в первые часы и дни приема медикаментов после небольших, иногда минимальных доз препаратов. Аллергическая природа синдрома также подтверждается результатами исследования реакций дегрануляции базофилов и агломерации лейкоцитов с подозреваемыми медикаментами, наличием аллергических заболеваний и медикаментозной аллергии в анамнезе, последующей непереносимостью некоторых лекарственных средств.

Синдром Лайла. Синонимы: токсический эпидермальный некролиз, синдром «обожженной кожи», necroepidermolisis bullosa. Синдром является одной из наиболее тяжелых форм реакций на медикаменты. Имеются наблюдения [37, 57, 59, 89, 100, 108, 119] о развитии синдрома Лайла после употребления антибиотиков, сульфаниламидов, производных пиразолона, пургена, лечебных сывороток и других лекарственных средств.

В 1967 г. Lyell [155, 156] представил обзор 128 случаев заболевания, наблюдавшихся в Англии с момента его первого сообщения [155]. На основе анализа опубликованных наблюдений Lyell пришел к выводу о полиэтиологичности синдрома и в зависимости от ведущих причин выделил 4 группы поражений.

I группа — аллергическая реакция на инфекционный, преимущественно стафилококковый, процесс. Наблюдается подобная форма синдрома чаще в грудном и раннем детском возрасте и отличается особой тяжестью.

II группу, основную по частоте, составляют больные синдромом Лайла медикаментозно-аллергического характера.

У больных III группы видимых причин развития синдрома установить не удается и Lyell отнес ее к идиопатической.

Наконец, у больных IV группы причины болезни являются комбинированными, чаще инфекция и медика-

менты, при аллергическом механизме развития синдрома.

Данные советской [37, 57, 59, 68] и зарубежной [152, 153, 156] литературы последних лет показывают, что в подавляющем большинстве наблюдений непосредственными и прямыми причинами развития синдрома Лайла являются именно медикаменты. Не вызывает сомнения, что механизм развития синдрома является аллергическим и в основе его лежит реакция антиген-антитело. В качестве антигена (полноценного или гаптена) при этом выступает медикамент.

В опытах на животных Billingham с соавторами [104] удалось воспроизвести синдром Лайла путем повторных внутрикожных инъекций штамма иммунных лимфоцитов, полученного от больных людей. Результаты экспериментов Billingham, дополненные аллергологическими и иммунологическими исследованиями, объективно свидетельствуют об аллергическом и аутоаллергическом патогенезе этого многосистемного заболевания. Синдром Лайла может развиваться в любом возрасте, в том числе и у грудных детей [153]. Прогноз при всех формах заболевания вне зависимости от причин является серьезным. Летальность по данным суммированных наблюдений составляет от 25 до 50% [153, 156].

Как показали наши наблюдения над 18 больными синдромом Лайла, тяжесть течения и исход заболевания в значительной мере определяются сроком установления клинического и этиологического диагноза и характером назначенной терапии. Среди больных было 10 женщин в возрасте от 29 до 65 лет, 5 мужчин (20, 36, 37, 59, 65 лет) и 3 детей в возрасте 3, 4 и 13 лет. Из 18 больных у 10 возраст был более 40 лет. Заболевание у всех 18 человек развилось остро в период приема лекарств. Из 18 больных у 9 поражение возникло после длительной медикаментозной терапии по поводу бронхиальной астмы, хронической пневмонии, ревматизма, ревмокардита, туберкулеза и других хронических, в том числе и кожных заболеваний, у 7 — после кратковременного применения лекарств преимущественно для лечения ангины, гриппа, острых респираторных заболеваний и у 2 — в результате профилактического применения медикаментозных средств. В момент развития синдрома только 3 больных принимали лишь одно лекарство. У остальных

число одновременно принимаемых медикаментов составляло от 2 до 9. Из анамнеза установлено, что 6 больных ранее страдали аллергическими заболеваниями — бронхиальной астмой, крапивницей, аллергическим ринитом, нейродермитом, а у 4 были указания на непереносимость лекарств.

Заболевание у всех больных развивалось остро, начинаясь с озноба, повышения температуры до 39—40°, головных болей, болей в горле, суставах, пояснице, жжения и болезненности кожи. В течение нескольких часов на коже лица, туловища и конечностей, половых органов и на слизистой рта появлялась сыпь в форме эритематозных болезненных и слегка отечных пятен различной величины и частично сливающихся. Часть пятен быстро приобретала синюшно-пепельную окраску. При надавливании, трении бельем и других механических воздействиях эпидермис отделялся в виде сплошного пласта. На других участках на фоне эритемы появлялись крупные, уплощенные и дряблые пузыри с серозным или серозно-кровянистым содержимым. Пузыри вскрывались, и на их местах образовывались обширные эрозивные поверхности, окаймленные обрывками покрышек пузырей. Кожа вокруг эрозий гиперемирована и отечна. На участках кожи, подвергающихся мацерации, давлению, трению (на спине, ягодицах, в области локтевых суставов, подмышечных и пахово-бедренных складках) эрозии могут образовываться и без предшествующей стадии пузыря в результате легкого отделения эпидермиса от дермы. Симптом П. В. Никольского положителен вокруг эрозий, пузырей и на внешне нормальных участках. В результате выраженного эпидермолиза могут образовываться обширные эрозированные участки, занимающие всю или почти всю поверхность туловища и конечностей. Эрозии могут образовываться также на слизистой рта, половых органов и красной кайме губ. У наблюдавшихся нами больных эрозивные поверхности занимали от 20—30% до 70—90% всей площади кожного покрова. Иногда непораженной остается лишь кожа волосистой части головы, ладоней и подошв. Эрозии отделяют обильный серозный или серозно-кровянистый экссудат, что приводит к быстрому обезвоживанию организма. На 5—8-е сутки от начала заболевания часть эрозий, преимущественно на спине, ягодицах, в крупных

складках, а у женщин под грудными железами, может трансформироваться в обширные, поверхностные и вяло заживающие язвы.

При благоприятном течении заболевания на 6—10-е сутки уменьшаются гиперемия и отечность кожи, эпителизируются эрозии и язвы, на очагах эритемы возникают отрубевидное и пластинчатое шелушения. К этому периоду уменьшается болезненность пораженных участков, температура снижается до субфебрильных или нормальных цифр, появляется аппетит. На 3—4-й неделе на местах эрозий остаются бурые пигментированные пятна, заживают изъязвления.

Больная С., 49 лет. Поступила в клинику 20/I 1974 г. с жалобами на поражение кожного покрова и слизистой оболочки ротовой полости. Данное заболевание возникло 18/I 1974 г. на 10-й день лечения мономицином по поводу хронической пневмонии. Состояние больной средней тяжести, температура — 39,6 °, пульс — 102 удара в минуту, частота дыхания — 46, артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Поражение кожи захватывает примерно 50—60% кожного покрова. В средней части туловища, на ягодицах и бедрах поражение проявляется диффузной эритемой с изолированно расположенными пузырями; в верхней части туловища, на лице, плечах и в крупных складках кожи — отдельными очагами эритемы с эрозиями и пузырями. Положительный симптом П. В. Никольского в окружности эрозий. На слизистой полости рта — покраснение, эрозии. Миндалины отечны и гиперемированы. На языке — сероватый пленчатый налет. На месте инъекций мономицина, на правой ягодице, расположен массивный багровый инфильтрат с некрозом в центре. В легких сухие хрипы. Со стороны сердца и других внутренних органов патологии не выявлено.

Анализ крови от 21/I 1974 г.: гем — 14,5 г%, Э — 5,2 млн., Л — 6400, э — 0, РОЭ — 27 мм/ч; от 25/I 1974 г.: гем — 14,2 г%, Э — 5,5 млн., Л — 11 400, базофилов — 2%, эозинофилов — 4%, РОЭ — 35 мм/ч. Суточное количество мочи — 1380 мл. В моче — 0,12‰ белка.

Диагноз: синдром Лайла, феномен Артюса. Правосторонняя интерстициальная пневмония.

Инъекции мономицина больной прекращены 20/I. Назначены преднизолон по 60 мг в сутки внутримышечно и внутривенно, капельные вливания физиологического раствора, 5% раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой, обильное питье, наружные средства.

26/I уменьшились краснота и отечность пораженных участков. Новых пузырей нет, началась эпителизация эрозий, заполнилась грануляциями язва на ягодице. Температура утром — 37,1 °, вечером — 37,6 °.

Через 2 недели все эрозии зажили, кожа на месте очагов буровато-розового цвета, обильно шелушится. Общее состояние удовлетворительное, температура в пределах нормы. Суточная доза преднизолона (внутрь) снижена до 15 мг. Больная выписана для амбула-



Рис. 5. Синдром Стивеиса — Джоисоиа

торного лечения. Реакция дегрануляции базофилов с мономицином (от 12/II 1974 г.) — 83%, с эритромицином — 12%. При следующем обострении пневмонии больная лечилась эритромицином, который переносила хорошо.

У больных тяжелой формой синдрома Лайла в течение первых 2—6 суток прогрессивно увеличивается площадь поражения кожи и слизистых оболочек, появляются симптомы тяжелого поражения почек (геморрагический гломерулонефрит), легких, сердца, развиваются обезвоживание, анурия, коматозное состояние и часто следует летальный исход.

Больная К, 13 лет. Девочке 14/I в школе в целях профилактики вирусного гепатита сделана инъекция гамма-глобулина. 16/I почувствовала головную боль, боль в горле, повысилась температура. По настоянию родителей начала принимать тетрациклин и этазол, однако состояние ухудшалось, появилось покраснение кожи лица, туловища и конечностей. Вечером 17/I врач установил диагноз ангины и рекомендовал увеличить дозировку тетрациклина и этазола, назначил полоскание горла раствором соды. Состояние девочки стало еще более тяжелым, появились сильные боли в животе, рвота, пузыри с серозно-кровянистым содержимым и обширные эрозии на фоне диффузной эритемы и отека. 18/I в связи с ухудшением состояния помещена в районную больницу, где продолжали лечение тетрациклином и сульфапрепаратами. 21/I в крайне тяжелом состоянии с температурой 40,6 ° переведена в клинику.

Кожа волосистой части головы, лица, шеи, всего туловища, верхних и нижних конечностей представляла сплошную мокнущую и кровоточащую багрово-красную поверхность. Отдельные островки некротизированного эпителия имелись на волосистой части головы, предплечьях и голенях. Кожа ладоней и подошв, кончиков пальцев отечна и гиперемирована. При попытке внутривенного введения лекарства остатки эпидермиса под пальцами врача сходили пластом. Кровь из пальца или вены немедленно свертывалась. Больная обезвожена, глаза ввалились, черты лица заострились. Полубессознательное состояние.

Анализ крови от 19/I: Hb — 15,2 г%, Э — 5,6 млн., Л — 6950, ю — 16, п — 56%, с — 14%, лимф — 24%, м — 5%. В моче — белок 0,33‰, много эритроцитов и лейкоцитов. 22/I из-за сгущения крови количество гемоглобина и эритроцитов определить не удалось. Лейкоцитов — 12 500, резкий сдвиг влево, РОЭ — 35 мл/ч. Моча не отделялась с 21/I. Температура снизилась до 35,8°. С 23/I девочка находилась без сознания. 24/I умерла, несмотря на реанимационные мероприятия.

На аутопсии: на слизистой пищевода, желудка и тонкого кишечника многочисленные кровоизлияния и мелкие очаги некроза. Трахеит. Кровоизлияния и очаги некроза в надпочечниках, почках. Резкие дистрофические изменения миокарда, печени. При гистологическом исследовании в стенках желудка и тонкого кишечника констатированы резкие изменения сосудов, эстравазаты, тромбоз, некрозы, лимфоцитарный инфильтрат. В клубочках почек и канальцах скопления рыхлых фибриноидных масс. Клетки извитых канальцев в состоянии некробиоза. Кожа: эрозивные изменения, пласты отслаивающегося некротизированного эпидермиса. Клетки эпидермиса имеют плохо различимую структуру. Кариорексис, пикноз ядер. Спонгиоз и внутриклеточный отек клеток шиповидного слоя. Субэпидермальные и интраэпителиальные щелевидные полости. Сосуды сетчатого и сосочкового слоев дермы расширены, их стенки отечны и гомогенизированы. Пролиферация эндотелия. Отдельные сосуды тромбированы. Вокруг сосудов расположены лимфо-гистиоцитарные инфильтраты.

Из 18 больных синдромом Лайла погибли 5 (3 взрослых и 2 детей). Летальный исход у 4 больных был следствием тяжелого поражения кожи и внутренних органов

и наступил на 4—8-е сутки от начала заболевания. Пятая больная погибла на 21-й день в результате сепсиса.

Основной причиной тяжелого течения и летальных исходов при синдроме Лайла, как следует из наших наблюдений и литературных данных, является позднее установление диагноза медикаментозной токсидермии и ее аллергического характера.

Из 18 больных синдромом Лайла только у 4 правильный диагноз был установлен на 2—3-и сутки заболевания. В остальных случаях устанавливались диагнозы инфекционного заболевания или природа поражения оставалась неизвестной, а лечение проводили антибиотиками, сульфаниламидами или антипиретиками. Естественно, это ухудшало состояние больных. Развитие синдрома Лайла среди наблюдавшихся нами больных было связано с употреблением феноксиметилпенициллина, пенициллина и бициллина (у 4 больных), тетрациклина, стрептомицина, мономицина, сульфаниламидных препаратов, производных пиразолона, люминала, эфедрина, элениума, пирогенала, гамма-глобулина. У 5 больных доказана поливалентная сенсибилизация к медикаментам различных групп. У 8 из 18 больных синдромом Лайла причиной резкого ухудшения течения заболевания явился самостоятельный или по назначению врачей прием медикаментов, которые и вызвали первоначальную реакцию или обладали выраженными сенсибилизирующими свойствами. Так, у ребенка В. синдром Лайла начал развиваться после приема (по настоянию матери) нескольких таблеток анальгина для «профилактики» простудного заболевания. На 3-й день болезни врач установил диагноз катара верхних дыхательных путей и назначил лечение амидопирином и сульфадимезином. В последующем состояние ребенка резко ухудшилось, появились новые высыпания. Исследование теста дегрануляции базофилов подтвердило наличие у ребенка повышенной чувствительности к производным пиразолона, салициловой кислоты и сульфаниламидам.

Больная С., 40 лет, лечилась в клинике по поводу пустулезного бактерида Эндрюса. После 4-й инъекции пирогенала, на 10-й день от начала лечения, у больной развилась тяжелая форма синдрома Лайла. Пирогенал был отменен, назначены антигистаминные препараты, инъекции глюконата кальция. Состояние больной начало улучшаться, но была выявлена гипопротеинемия. Назначение гамма-глобулина вызвало повторную, еще более тяжелую вспышку процесса

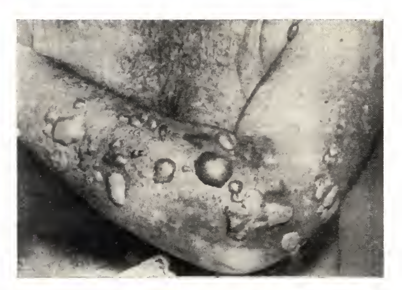


Рис. 6. Пузырная токсидермия

Подобные обострения заболевания мы наблюдали также от пенициллина, витамина B_1, полиглюкина. У 2 больных наблюдались рецидивы синдрома, причем они возникали от других лекарств.

В заключение необходимо остановиться на роли инфекции в возникновении синдрома Лайла. Как уже указывалось, Lyell [156] и другие авторы [59, 151, 152, 153] отводят ей значительное место. Нельзя не заметить, что у некоторых больных синдром развился, с одной стороны, во время медикаментозной терапии инфекционных (бактериальных или вирусных) заболеваний, преимущественно ангины, гриппа, воспаления легких и т. п., с другой — реакция чаще возникала именно в связи с назначением антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, а наиболее эффективным средством ее лечения являлись глюкокортикоидные гормоны, которые усиливают прямое действие инфекционного агента. Поэтому, по-видимому, более логичным является оценка роли инфекции в плане общебиологического значения инфекционной аллергии, которая изменяет реактивность организма и создает предпосылки для быстрого развития поливалентной сенсибилизации.

Другие формы пузырных токсидермий. Пузыри как основной элемент поражения или как компонент сыпи могут наблюдаться не только у больных синдромами Лайла, Стивенса—Джонсона и фиксированной эритемой. У некоторых больных медикаментозная терапия может вызывать развитие пузырных высыпаний, создающих картину вульгарной пузырчатки, пемфигоида, дерматита Дюринга (рис. 6).

Нами наблюдались трое мужчин и 6 женщин с пузырными высыпаниями от пенициллина, стрептомицина, витамина Е, бромистого натрия и йодистого калия, верографина. Количество возникающих пузырей было различным, от 1—2 до нескольких десятков. Возникновение пузырей происходило на фоне эритемы и сопровождалось чувством зуда. Множественные пузырные высыпания, особенно сгруппированные, чаще возникали на коже туловища, одиночные — на шее, в складках, на слизистой. На местах вскрывшихся пузырей образовывались эрозии и корки. Заживали пузыри без образования рубцов. Симптом П. В. Никольского у больных был отрицательным. Сроки появления высыпаний были различными, но у 7 из 9 больных они возникли на 2—3-й неделе лечения. Общая реакция организма на высыпания пузырей была незначительна и выражалась возникновением субфебрильной температуры. В крови характерна высокая эозинофилия. Одновременного поражения внутренних органов у больных не отмечалось. После отмены медикаментов высыпания на коже начинали быстро разрешаться.

Пузырные высыпания наиболее часто появляются от препаратов брома и йода. В связи с этим высказывается мнение, что часть подобных пузырных высыпаний, особенно при группировке пузырей и сильном зуде, являются спровоцированным галоидами дерматитом Дюринга.

Пузырные токсидермии, идентичные дерматиту Дюринга, наблюдали Duperrat с соавторами [120] от индометацина.

Экземоподобные поражения. Медикаментозные токсидермии микровезикулезного, дисгидротического и папуло-везикулезного типа являются частыми, особенно у дерматологических больных, и наблюдались нами в 13,4%. Из 78 наблюдавшихся больных было

26 мужчин и 52 женщины. Возраст больных 11—75 лет, но 56,4% были от 30 до 50 лет.

Токсидермии экземоподобного характера начинались остро или подостро, протекали с зудом, покраснением кожи, экссудацией и имели склонность к затяжному течению и рецидивам. При наиболее частом экзематозном типе преимущественно на коже тыльных поверхностей пальцев рук, кистей, разгибательных поверхностей предплечий, лица и реже голеней и тыла стоп проявлялось покраснение без резких границ, многочисленные мельчайшие пузырьки (микровезикулы), мокнутие. Экссудация на эрозивных поверхностях носит точечный характер в виде отдельных капель. При высыхании экссудата образуются сливные и точечные серозные корки. Может обращать внимание симметричное расположение очагов, наличие расчесов. Ярко-красный цвет очагов, сильная экссудация, характерные для острой стадии, в дальнейшем сменяются синюшно-розовым инфильтратом, корками, подчеркнутостью кожного рисунка, незначительным мокнутием.

Реже наблюдается дисгидротический тип реакции. При этом на коже ладоней и подошв появляются многочисленные пузырьки, величиной от просяного до сагового зерна. Пузырьки расположены разбросанно или в виде отдельных групп. Покрышки пузырей довольно плотные; форма пузырей полушаровидная. Часть близко расположенных пузырьков может сливаться и образовывать многокамерные пузырьки с прозрачным серозным или мутноватым экссудатом. Пузырьки возникают на фоне гиперемии; их появлению предшествует интенсивный зуд. Через 4—5 дней после возникновения краснота уменьшается; пузырьки или вскрываются, образуя мокнутие эрозии с четкими фестончатыми краями, или подсыхают без вскрытия. В последнем случае на коже образуются мелкие кольца шелушения («воздушные пузырьки»). Медикаментозный дисгидроз в отличие от совершенно аналогичной по клинике дисгидротической экземы протекает благоприятно и завершается в 1—2 недели.

Больной П., 46 лет. В июне 1973 г. перенес инфаркт миокарда. В июле назначены инъекции кокарбоксилазы. После 4 инъекций препарата у больного появились резкий зуд и гиперемия ладоней и подошв. В толще эпидермиса образовались многочисленные пузырьки

диаметром до 2—3 мм, полушаровидной формы, с серозным экссудатом. Было предположение о медикаментозной сыпи от кокарбоксилазы. Инъекции кокарбоксилазы прекращены, лечение остальными препаратами продолжено. Дисгидротические высыпания на коже ладоней и подошв разрешились через 12—14 дней. При повторной попытке провести курс инъекций кокарбоксилазы в 1974 г. у больного после первой инъекции развились дисгидротические высыпания на ладонях и подошвах.

При наличии осложняющих моментов — наружных раздражающих и сенсибилизирующих агентов (медикаментозные воздействия, микоз стоп, инфицирование пузырьков), очагов хронической фокальной инфекции и т. п.— медикаментозный дисгидроз может переходить в упорное и длительное заболевание.

Папуло-везикулезный тип медикаментозной токсидермии по клинической картине соответствует или строфулюсу взрослых, или пруригинозной экземе. Излюбленной локализацией проявлений подобного типа является кожа туловища, реже — плеч и бедер, ягодиц. На пораженных участках появляются пузырьки величиной с просяное зерно, они могут располагаться на вершине небольшой отечной папулы. Элементы высыпания расположены беспорядочно или группами, сопровождаются довольно сильным зудом. При расчесывании покрышки пузырьков срываются, а на эрозиях возникают серозные и серозно-кровянистые корочки. Высыпания развиваются в течение 2—3 дней и после отмены медикаментов медленно разрешаются. Чаще возникают у пожилых лиц, страдающих нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта.

В наших наблюдениях токсидермия экземоподобного характера наиболее часто возникала в период лечения пенициллином (10 больных), гризеофульвином (8 больных), новокаином и витаминами группы В (B_1, B_{12}). В числе возможных причин были также синтомицин, левомицетин, тетрациклин, пирогенал, экстракт алоэ, стрептоцид, пиразолоновые производные, хлорамин. Накожными тестами и реакцией дегрануляции базофилов у 42,9% обследованных больных констатировано состояние поливалентной сенсибилизации. Особенно часто повышенная чувствительность отмечалась по отношению к пенициллину и новокаину, пенициллину и стрептомицину, пенициллину и гризеофульвину. По-видимому, высокая степень и широкий диапазон сенсибилизации у

больных этой группы связаны с особенностями ее состава. Из 78 больных 56 человек страдали микозом стоп и онихомикозом, 14 — нейродермитом. У 34 больных в анамнезе были указания на экзему, нейродермит, профессиональный дерматит, бронхиальную астму и другие заболевания аллергического характера. Интересно, что 12 из 78 больных были медицинскими работниками и в процессе выполнения служебных обязанностей могли сенсибилизироваться к антибиотикам, новокаину, аминазину, хлорамину.

Угревая медикаментозная токсидермия. Характеризуется высыпанием воспалительных фолликулярных узелков и пустул. Узелки имеют величину до горошины, полушаровидную или коническую форму, часто пронизаны в центре волосом. Цвет формирующегося узелка ярко-красный. На его верхушке нередко расположена небольшая пустула, подсыхающая в гнойную корку. Часто процесс гнойного расплавления выражен отчетливо, и это приводит к образованию наряду с воспалительными узелками крупных пустул, окруженных зоной яркой гиперемии. Подобные поражения, аналогичные по клинической картине и преимущественной локализации на лице, верхней части спины и груди вульгарным, или юношеским, угрям, могут возникать при лечении препаратами брома и йода (бромистый натрий и калий, бромистый аммоний, бромистая камфора, йодистый натрий и калий). В отличие от вульгарных (юношеских) угрей йодистые и бромистые угри могут возникать в зрелом и пожилом возрасте, не сопровождаясь усиленным салоотделением, образованием атером, комедонов и белых угрей (milium). Кроме того, бромистые угри отличаются крупными размерами, застойным синюшно-розовым цветом и вялым течением. При гистологическом исследовании галоидных угрей установлено [160, 161], что воспалительный процесс, приводящий к формированию бромистых и йодистых угрей, первично локализуется в сальных железах. Это связано с выделением значительной части попадающих в организм галоидов с кожным салом.

Как показывают наблюдения, бромистые и йодистые угри могут возникать двояко. Чаще они появляются постепенно, после длительного приема препаратов и поражают преимущественно детей и лиц молодого возраста,

особенно страдающих повышенным салоотделением. Продолжение лечения препаратами йода и брома имеют следствием увеличение числа угревых элементов, увеличение зоны их распространения и усиление воспалительно-нагноительных явлений. Разрешение галоидных угрей после отмены препаратов происходит медленно, в течение нескольких месяцев, если ранее больной не страдал себореей и вульгарными угрями.

Значительно реже бромистые и йодистые угри возникают бурно, после нескольких дней приема галоидных препаратов. В этих случаях у больных часто отмечаются конъюнктивит, ринит, бронхит и общие явления в виде повышения температуры, головной боли, озноба. Продолжение приема галоидных препаратов приводит к резкому ухудшению состояния кожи.

Бромодерма и йододерма. Поражение начинается остро с возникновения крупных, сгруппированных и гнойных угревидных элементов, которые имеют склонность к слиянию в бляшки с крупнофестончатыми краями или бугристые опухолевидные инфильтраты (рис. 7). Бляшки и опухолевидные инфильтраты покрыты кровянисто-гнойными корками, по снятии которых обнаруживаются очаги изъязвления с папилломатозными разрастаниями. Очаги поражения болезненны, легко кровоточат, могут быть множественными. При надавливании зондом на корку или вегетации из многих мест очага обильно отделяется гной. Папилломатозные, вегетирующие и язвенные бляшки могут сливаться в очаги с крупнофестончатыми очертаниями. Развитие очагов происходит медленно, и новые очаги могут возникать длительное время после отмены препарата. Опухолевидные формы с изъязвлением протекают более остро и после заживления оставляют грубые, иногда келоидные рубцы.

Наряду с опухолевидными изъязвляющимися очагами при йододерме и бромодерме могут возникать угревидные, пузырные и геморрагические высыпания. У отдельных больных пролиферативно-деструктивные проявления, характерные для бромо- или йододермы, могут развиваться на слизистой рта и на половых органах. Тяжелые формы галоидных токсидермий сопровождаются нарушением общего состояния, высокой температурой, поражением внутренних органов и могут завершаться летальным исходом.



Рис. 7. Бромодерма

Бромодерма и йододерма обычно развиваются в первые 2 недели приема галоидосодержащих препаратов. В современной литературе преобладают сообщения о развитии тяжелых форм токсидермий после применения йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов — йодлипола, верографина, пропилйода и других. Приводим одно из наших наблюдений.

Больной К., 46 лет. Обследовался в хирургической клинике с подозрением на рак легкого. С диагностической целью 17 февраля 1967 г. больному через бронхоскоп введено 40 мл йодлипола. На следующий день у больного появился зуд кожи, угреподобные элементы на лице и небольшие пузыри с серозным содержимым на коже

предплечий. С 20 февраля поражение начало быстро прогрессировать. На лице, коже туловища, верхних и нижних конечностей развилось 18 крупных, величиной до ладони, инфильтративно-бляшечных и опухолевидных очагов с изъязвлениями, бородавчатыми разрастаниями, корками, кровянисто-гнойным отделяемым.

Общее состояние больного было тяжелое. Температура 39,6°. Клинический анализ крови: гем — 76,8%, Э — 4 200 000, Л — 12 800, э — 10%, ю — 0,5%, п — 8,5%, с — 54%, лимф — 25%. Моча: уд. вес — 1022, белок — 0,38‰; до 40—50 эритроцитов в поле зрения.

Больному были назначены: преднизолон по 0,005 г 6 раз в день, внутривенные вливания тиосульфата натрия, обильное питье, смазывание очагов спиртовыми растворами анилиновых красок. 24 февраля дополнительно назначен эритромицин по 1,5 млн. ед в сутки. С улучшением общего состояния суточную дозу преднизолона постепенно уменьшали. 4 марта отменены антибиотики. К концу марта на местах очагов поражения остались поверхностные атрофические гипопигментированные рубцы, окруженные зоной гиперпигментации.

Механизм развития бромо- и йододермы в настоящее время не вызывает споров. Поражение расценивается как гиперэргическая реакция организма на галоиды, причем наиболее резкие морфологические изменения в начальном периоде отмечаются в стенках кровеносных сосудов дермы и вокруг сально-волосяных фолликулов. Возможно, в некоторой степени играют роль и другие патогенетические моменты: раздражающее действие выводимых с кожным салом галоидов на сальные железы и стенки волосяных фолликулов, провокация стафилококковой инфекции фолликулов. Сенсибилизация к галоидам подтверждается результатами накожных проб и иммунологических реакций. Отдельные авторы [169], объясняя тяжелое и затяжное течение бромо- и йододермы, допускают возможность подключения к аллергическим и реакций аутоиммунного типа.

Токсидермия лихеноидного типа. По клинической картине чаще напоминает остро развивающийся красный плоский лишай, реже — лихеноидный туберкулез кожи и красный волосяной лишай Девержи. При токсидермии, соответствующей красному плоскому лишаю, на коже разгибательных поверхностей предплечий, в области луче-запястных суставов, на тыле стоп и других типичных местах высыпаний появляются изолированные или сгруппированные уплощенные полигональные узелки синюшно-розового или желтовато-розового цвета. В центре некоторых узелков заметно точечное вдавление; при косом освещении поверхность узелков

представляется блестящей. Иногда узелки образуют кольцевидные фигуры. На местах расчесов элементы располагаются цепочкой (феномен изоморфной реакции). Может поражаться слизистая оболочка рта, половые органы.

В литературе приводятся описания токсидермий типа красного плоского лишая после лечения препаратами мышьяка, синтетическими противомалярийными средствами, ПАСК, висмутом, золотом, антидиабетическими сульфопрепаратами. Мы наблюдали токсидермию типа красного плоского лишая у 4 больных. Поражение кожи возникло в период применения новарсенола, хлорохина и витамина B_1.

Узловая эритема. Поражение характеризуется острым или подострым возникновением воспалительных узлов преимущественно на коже голеней и бедер. Узлы имеют величину до лесного ореха, мягкую консистенцию, болезненны при пальпации. Кожа над узлами сначала имеет ярко-красный, а затем синюшно-розовый цвет. Высыпание узлов происходит в течение нескольких дней. В начальном периоде может повышаться температура, сопровождаемая припуханием и болезненностью суставов, миалгиями, лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорением РОЭ. В первые дни узлы имеют ярко-розовый или красный цвет, но уже через 5—7 дней приобретают синюшно-розовую окраску. Эволюция каждого узла с момента возникновения до полного разрешения занимает 3—4 недели. На местах разрешившихся узлов остается бурая пигментация. Распада или нагноения узлов, как правило, не происходит. Иногда, особенно у женщин, отмечается склонность к затяжному и рецидивирующему течению заболевания.

Узловатая эритема является полиэтиологическим заболеванием инфекционного, инфекционно-аллергического или медикаментозно-аллергического характера. Среди медикаментов, способных вызвать узловатую эритему, необходимо указать на сульфаниламидные препараты, производные пиразолона и салициловой кислоты, препараты йода, брома, мышьяка. Мы наблюдали развитие узловатой эритемы при лечении гризеофульвином, циклофосфаном, метатрексатом.

В основе возникновения узлов при эритеме лежит поражение стенок сосудов среднего калибра.

Лекарственные васкулиты. В подавляющем большинстве поражения кожи, имеющие клиническую картину васкулита, развиваются по аллергическому механизму. Об этом свидетельствуют характер развития реакции, клиническая картина, гистологические изменения в сосудах, аналогичные таковым при гиперэргических феноменах Артюса и Шварцмана, результаты специальных аллергологических исследований. В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о важной роли аутоиммунных реакций, для которых повреждение клеточных элементов, волокнистых структур и межуточного вещества сосудистых стенок, происходящее в начальной фазе заболевания, является лишь исходным пунктом. В дальнейшем начинается образование аутоантител и реакция приобретает цепной характер. Подобная трактовка позволяет лучше понять причины тяжелого течения и исхода некоторых форм васкулитов, например гранулематоза Вегенера или узелкового периартериита. Однако, как свидетельствуют исследования Schiff и Kern [179], Larcan с соавторами [151] и Bureay с соавторами [110], геморрагический синдром, являющийся основным в клинической картине любого васкулита, может возникать в результате прямого токсического действия лекарственного вещества на стенки сосудов и эндотелий, например при лечении большими дозами цитостатических препаратов или отравлений барбитуратами. Геморрагический синдром может возникать в результате резкого снижения свертываемости крови под влиянием терапии антикоагулянтами (снижение протромбина), цитостатиками (тромбоцитопения).

Поражение сосудов проявляется в повышении проницаемости сосудистых стенок для элементов крови, плазменных белков, токсических веществ, усилении ломкости стенок, сужении или тромбозе сосудов. При васкулите могут преимущественно поражаться капилляры, особенно их венозная часть, артериолы и венулы, сосуды среднего калибра и крупные сосуды. В связи с большим числом новых медикаментозных средств за последние годы значительно увеличилось количество больных, у которых непереносимость лекарств проявляется в форме аллергического васкулита. Так, П. Н. Юренев и Л. Н. Самойлова [89] диагностировали медикаментозный васкулит у 14,3% наблюдавшихся больных токсидермиями;

А. Е. Рабухин [63] обращает внимание на частое развитие геморрагического синдрома при лечении рифампицином.

Васкулиты, причинно связанные с лекарствами, могут проявляться в различных клинических формах. Одной из наиболее частых форм является геморрагический васкулит (синонимы: болезнь Шенлейна — Геноха, геморрагический капилляротоксикоз, анафилактоидная пурпура). В литературе имеются наблюдения о развитии геморрагического васкулита при лечении антибиотиками [35], антикоагулянтами [151, 179, 180], цитостатическими препаратами, противотуберкулезными, антиревматическими и гипотензивными средствами [51, 95, 96, 171], производными барбитуровой кислоты [110].

Нами наблюдались 10 больных (3-е мужчин и 7 женщин) в возрасте 14—69 лет, у которых медикаментозная терапия явилась причиной геморрагического васкулита. В число медикаментов, которые вызвали поражение кожи, входили пенициллин, бициллин, стрептомицин, метотрексат, дикумарин, прогестерон, аминазин. Приводим одно из наблюдений.

Больной С., 21 год. По поводу воспаления легких с 24/X 1973 г. получал внутримышечно пенициллин (1 млн. ед. в сутки) и стрептомицин (1 млн. ед в сутки). Через несколько дней самочувствие значительно улучшилось, температура с 30/X нормальная. Лейкоцитоз снизился с 12 000 до 7800, РОЭ 12 мм в ч. К вечеру 3/XI, на 9-е сутки лечения, больной отметил повышение температуры, боли и припухание луче-запястных, межпальцевых и голено-стопных суставов, интенсивные боли в животе, учащенный стул и появление сыпи. На коже голеней, бедер и нижней части живота появились многочисленные мелкие эритематозные пятна и точечные кровоизлияния пурпурного цвета. За 4 и 5/XI состояние больного ухудшилось, высыпания распространились на кожу груди, боковые поверхности туловища, плечи. Сыпь петехиального характера, не исчезает при надавливании стеклом. Кожа над суставами приобрела багрово-синюшный цвет. Геморрагические высыпания появились на слизистой зева и твердого нёба. В крови: гем — 85,3%, Л — 17 200, ю — 0,5%, п — 8%, с — 68%, э — 0,5%, лимф — 23%, РОЭ — 22 мм в ч. В моче — 0,62‰ белка, до 30—40 эритроцитов в поле зрения. Положительная реакция Грегерсена на скрытую кровь.

Высказано предположение о медикаментозном аллергическом васкулите. Пенициллин и стрептомицин отменены. Назначены: преднизолон по 0,005 г 6 раз в день, внутривенное вливание глюкозы с аскорбиновой кислотой, глюконат кальция и аскорутин внутрь. Состояние больного начало быстро улучшаться. Симптомы поражения кожи, суставов и брюшной полости исчезли через 4 недели.

Приведенное наблюдение характерно для геморраги-

ческого васкулита средней тяжести. Из 10 больных подобная клиническая картина наблюдалась у 3. В остальных случаях поражение протекало легче, ограничиваясь преимущественно сыпью на коже или сочетанным поражением кожи и суставов.

У больной С., 16 лет, страдавшей хроническим тонзиллитом, геморрагический васкулит развился на 8-й день приема сульфадимезина; прекращение лечения сульфапрепаратом привело к частичному разрешению кожных высыпаний. В дальнейшем процесс приобрел вялое и затяжное течение и усиливался при обострении тонзиллита, охлаждении и приеме как сульфаниламидных препаратов, так и тетрациклина. У 5 больных васкулит проявился по типу трехсимптомного синдрома Гужеро — Дюперра и характеризовался высыпанием пурпурозных элементов, эритематозных отечных пятен с синюшным и слегка запавшим центром и дермо-гиподермальных узелков величиной до горошины. Сыпь располагалась преимущественно на коже голеней, бедер, ягодиц. У 2 из 5 больных наряду с указанными элементами появлялись отдельные узлы, зона распространения сыпи была более обширной. Отдельные узелки и узлы подвергались некрозу, на их верхней части формировался серо-коричневый некротический струп. Под струпом обнаруживалась поверхностная язва, заживавшая с образованием вдавленного рубца.

Течение синдрома Гужеро — Дюперра медикаментозной природы подострое. В начальных стадиях и при обострении у больных может быть субфебрильная температура, артралгии, незначительная альбуминурия. Возникновение этой формы васкулита связывают с приемом сульфаниламидных препаратов, барбитуратов, амидопирина, стрептомицина, пенициллина.

Тяжелые геморрагически-некротические поражения кожи наблюдались В. А. Насоновой и А. Х. Адырхаевым [51] при лечении апрессином, Е. С. Добиным [25] — от пирабутола, В. А. Насоновой и М. А. Потекаевой [52] — от меркузала, Schiff и Kern [179] — от антикоагулянтов, Ю. И. Лорис и Н. В. Хвастовой [44] — от цитостатических препаратов, Г. Ф. Губановой [22] — от рифадина. При всех этих формах наряду с тяжелым геморрагически-некротическим поражением кожи и слизистых оболочек наблюдаются выраженная деструкция сосудов

внутренних органов, почек, кишечника, сердца, легких с соответствующей симптоматикой и последствиями.

Несколько особо стоят сосудистые поражения при отравлении большими дозами барбитуратов [110]. При этом быстро, когда больные еще находятся в коматозном состоянии, преимущественно на коже пальцев, кистей, стоп, предплечий и голеней появляются многочисленные и различной величины багрово-синюшные пятна с очагами некроза в центре и пузыри с геморрагическим содержимым. Последовательно пузыри и пятна превращаются в гангренозные язвы. Возможна мутиляция пальцев.

Наиболее легкие формы васкулита проявляются прогрессирующим развитием мелкопятнистой или крупнопятнистой и сетчатой гемосидериновой пигментации на тыле стоп, голенях и бедрах, редко — на ягодицах и нижней части живота. Развитию пигментации обычно предшествуют сгруппированные пурпурозные высыпания. Характерен эксцентрический рост очагов. Поражение может сопровождаться легким зудом и умеренной лихенификацией кожи.

Синдром системной (острой) красной волчанки. К числу серьезных осложнений медикаментозной терапии необходимо отнести синдром системной красной волчанки, который по внешним клиническим проявлениям, характеру поражения суставов, мышц, внутренних органов, общей реакции организма, изменениям в крови, моче, а часто и по исходу не отличается от «истинной» системной красной волчанки, возникшей вне связи с лекарствами. Поражение кожи чаще отмечается на лице, тыльных поверхностях кистей, в области коленных суставов. На коже лица отмечается эритема или в форме «бабочки», или пятнистая, или сливная.

Кожа сухая, слегка шелушится, имеет синюшно-розовый цвет. Местами может обнаруживаться легкая атрофия. На других участках поражение кожи имеет эритематозно-геморрагический характер. Могут быть элементы типа экссудативной эритемы и пузырьки с серозно-геморрагическим содержимым. Суставы, преимущественно мелкие, болезненны и опухшие. В коже над пораженными суставами могут быть кровоизлияния. Часто наблюдаются симптомы миозита. Демонстративно

поражение почек: в моче довольно большое количество белка (до 1—2‰), много свежих эритроцитов, лейкоциты. Могут поражаться сердце (эндокардит, миокардит), легкие, серозные полости (плеврит, перикардит). В крови: лейкоцитоз (в острой фазе) или лейкопения (при ремиссии), очень высокая РОЭ, гипопротеинемия, гипергамма-глобулинемия, LE-клетки. Течение заболевания может быть острым, подострым и редко — хроническим.

Системная красная волчанка, причинно связанная с лекарствами, может возникать сразу, без предшествующего заболевания кожи, или трансформироваться из хронической красной волчанки. Наиболее часто синдром системной красной волчанки наблюдался после лечения гидралазином [59]. Однако за последние 10—15 лет наблюдалось возникновение этого заболевания после лечения гидантоином, пургеном, пенициллином, тетрациклином, гризеофульвином, сульфаниламидными препаратами и препаратами золота. Godean с соавторами [128] сообщил о 4 больных системной красной волчанкой, развившейся в период лечения изониазидом.

С 1962 г. стало известно, что новокаинамид, широко применяемый как антиаритмическое средство, может привести к развитию синдрома, аналогичного идиопатической системной красной волчанке. Blumgren с соавторами [107] сообщил о 59 больных, у которых в процессе лечения этим препаратом клинически или серологически обнаруживались аутоаллергические проявления, сходные с синдромом красной волчанки. Наиболее часто при лечении новокаинамидом возникали артралгии, миалгии, артриты, отличающиеся мигрирующим характером и упорством. Несколько реже наблюдались плевро-легочные осложнения. У больных сравнительно часто (в 30%) отмечалась температура до 40°, имевшая ремиттирующий характер. Иногда выявлялись перикардит, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, синдром Рейно, поражения ЦНС, у многих — пятнисто-эритематозные высыпания на лице, тыле кистей, туловище, коленях. У всех больных обнаружены антиядерные антитела в высоком титре; у половины больных выявлены клетки красной волчанки. Особое внимание в смысле провокации системной красной волчанки обращается на стрептомицин. Так, П. Попхристов и Ст. Капнилов на-

блюдали у 2 больных развитие дискоидной эритематозной волчанки на местах стрептомицинового дерматита; у 2 других больных очаги хронической красной волчанки возникли в процессе лечения туберкулеза легких стрептомицином. Многие авторы [28, 59, 60] обоснованно указывают на опасность назначения стрептомицина больным дискоидной (хронической) формой красной волчанки в виду опасности перехода заболевания в острую (системную) форму.

Мы наблюдали 3 больных (2 системной и 1 хронической красной волчанкой), у которых назначения стрептомицина и гемотрансфузий вызвало резкое ухудшение состояния или трансформацию хронической, более благоприятной формы, в системную.

Патогенез медикаментозного синдрома системной красной волчанки представляет несомненный интерес в смысле потенциальных возможностей лекарственных средств вызывать не только аллергические реакции организма, но и способствовать развитию или усилению аутоиммунных реакций.

Фотодерматозы. В группу фотодерматозов медикаментозного характера отнесены поражения кожи, при которых солнечные облучения служат разрешающим фактором. Изменение реактивности кожи, выражающееся в ее повышенной чувствительности к ультрафиолетовым лучам преимущественно с большой длиной волны (2800 ангстрем и более), может вызываться некоторыми медикаментами. В настоящее время известно большое число лекарственных препаратов, которые при парентеральном введении, а иногда и при наружном применении значительно повышают фоточувствительность кожи. К таким лекарствам относятся сульфаниламиды, в том числе и антидиабетические, тетрациклины, производные фенотиазина (аминазин, пропазин, мегафен), синтетические противомалярийные препараты (хлорохин, плаквенил, резохин) и препараты золота, гидразиды изоникотиновой кислоты, гризеофульвин, эстрогены, редко пенициллин [111, 112, 117, 128, 129, 133]. Клиническая картина медикаментозных фотодермитов разнообразна, но их сближает локализация: поражение развивается на открытых, доступных солнечным облучениям участках кожи. Обычно поражаются кожа лица, ушных раковин, шея, не закрытые одеждой участки кожи груди и спины,

тыльные поверхности кистей. Следует отметить, что длинноволновая часть ультрафиолетовых лучей проходит через обычные оконные стекла. Поэтому поражения могут развиваться и в период пребывания в закрытом помещении.

Наиболее характерные клинические типы медикаментозных фотодермитов: 1) поздней кожной и острой порфирии, 2) солнечного ожога (дерматита I—II степени), 3) солнечной почесухи (полиморфные световые высыпания), 4) пеллагроидный.

При поздней кожной порфирии в результате солнечного освещения на открытых участках кожи, чаще на лице, ушных раковинах, тыльных поверхностях кистей появляются зуд, незначительное покраснение и пузыри с плотной покрышкой и серозным или серозно-кровянистым содержимым. Пузыри вскрываются, эрозии покрываются кровянистой коркой. На местах пузырей могут оставаться поверхностные рубцы. Пораженные участки кожи неравномерно пигментируются. В моче обнаруживается большое количество (до 200—300 и более мг в сутки) уропорфирина, который придает моче коричнево-бурый или темно-вишневый цвет. При освещении мочи ультрафиолетовыми лучами возникает характерная флюоресценция. Возникновение фотодермита по типу поздней кожной порфирии наблюдалось в результате длительного приема эстрогенов, гризеофульвина, синтетических противомалярийных и других препаратов. Б. Н. Кривошеев [139] сообщил о 24 больных поздней кожной порфирией медикаментозного происхождения, у которых назначение резохина привело к возникновению криза острой порфирии. В течение короткого времени после озноба температура повышалась до 40—41°, появлялись мышечные, суставные, головные и желудочно-кишечные боли, рвота, понос, олигурия, заторможенность, парастезии. Порфирины мочи увеличивались в 10—30 раз.

Реакция на солнечное облучение может выражаться в покраснении и отеке открытых участков кожи. При значительной экспозиции могут появляться пузыри. Повторные облучения не только усиливают поражение, но и ведут к пигментации кожи. Подобные реакции наблюдались от препаратов тетрациклиновой группы (П. Попхристов).

Частой формой медикаментозного фотодермита яв-

ляются так называемые полиморфные световые высыпания, известные в литературе также под названием солнечной почесухи. Поражение локализуется преимущественно на коже лица и ушных раковин и проявляется зудом, покраснением и высыпанием мелкоузелковых и волдырных элементов и экземоподобных пузырьков. В последующем развиваются умеренная лихенизация и неравномерная пигментация, шелушение. Обычны расчесы и кровянистые корочки. Horkay [136] наблюдал подобные высыпания у 4 молодых женщин, длительное время принимавших противозачаточные средства с эстрогенами (инфекундин).

При лечении гидразидами изоникотиновой кислоты (неотебеном и глюконацидом) Rhee [172] наблюдал развитие пеллагры. Через 4 дня после начала приема препаратов у больного развились недомогание, слабость, раздражительность, рвота, понос, а через 10 дней — болезненность, отек и эритема кожи лица и тыла кистей. От никотиновой кислоты наступило излечение. Попытка продолжить лечение другим препаратом изоникотиновой кислоты вызвала рецидив пеллагры.

Патогенез медикаментозных фотодермитов недостаточно изучен, но на основании имеющихся наблюдений и исследований можно сказать, что в основе механизма фотодермита лежат обусловленные медикаментами нарушения метаболизма порфиринов в организме. Подавление ферментативных процессов в печени, которые в конечном счете ведут к синтезу гема из порфиринов-предшественников, имеет следствием увеличение концентрации в крови и тканях, в том числе и в коже, порфиринов (протопорфирина). Последние за счет фотодинамического эффекта резко повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам.

В опытах на мышах De Mattes и Remington [117] впервые подтвердили способность гризеофульвина резко нарушать нормальную биотрансформацию порфиринов и приводить таким образом к фотосенсибилизации. По-видимому, аналогичным путем развивается картина поздней кожной порфирии и от других медикаментов, в частности от эстрогенов, синтетических противомалярийных препаратов. Допускается, что некоторые медикаменты — сульфаниламидные препараты, антибиотики — и сами могут обладать фотодинамическим действием.

От производных фенотиазина при назначении препаратов в больших дозах может наблюдаться фототоксическая реакция, возникающая на сравнительно короткий срок. Клинически она проявляется в форме солнечного ожога I—II степени. В опытах на морских свинках [175] доказан отчетливый фототоксический эффект хлорпромазина. Облучение солнечным светом морских свинок, которым предварительно внутрибрюшинно вводили указанные препараты, привело к эритеме и некрозу ушей. У контрольных животных от той же дозы облучения (с помощью фильтров задерживались лучи короче 3100 ангстрем) возникла легкая эритема. При местных аппликациях фенотиазина возникает стойкая фотоаллергия. Чувствительность кожи к длинноволновой части ультрафиолетового спектра при этом увеличивается в 10—30 раз, и даже кратковременные солнечные облучения могут вызывать бурную реакцию. Фотоаллергический механизм развития дерматита может наблюдаться после употребления сульфаниламидных препаратов, особенно антидиабетических. В части случаев, по-видимому, фотоаллергический эффект основан на провокации солнцем аллергических и аутоиммунных реакций. Cahn, Levy и Shaff допускают такую возможность в отношении фотореакций, протекающих по типу световых полиморфных высыпаний и острой красной волчанки.

Пеллагроидные поражения кожи или полная клиническая картина пеллагры возникают в результате дефицита никотиновой кислоты в организме, вызванного медикаментозным воздействием.

Нарушения пигментации. Медикаменты довольно часто могут являться причиной нарушения пигментации кожи. Издавна известно, что при длительном применении мышьяковых препаратов развивается диффузная или пятнистая пигментация от коричневого до серо-черного цвета. Наиболее интенсивная пигментация развивается на участках кожи, наиболее доступных для солнечных облучений.

Tuffanelli [190] из 300 больных, длительное время принимавших противомалярийные препараты по поводу системной красной волчанки, дерматомиозита, ревматизма и склеродермии, у 25 отметил развитие локализованной пигментации на коже голеней, лица, слизистой твердого нёба и под языком. Окраска пораженных участков

кожи и слизистых оболочек варьировала от серого до синюшно-черного цвета, и ее интенсивность постепенно убывала от центра к периферии пятен. При гистологическом исследовании установлено, что окраска была связана со скоплением меланина и гемосидерина.

Светло-серая или сине-черная пигментация, имеющая диффузный характер или захватывающая преимущественно кожу щек, носа и подбородка, нередко наблюдается у психических больных при длительном лечении препаратами фенотиазинового ряда [129, 176]. Texier с соавторами [189] обращает особое внимание на синдром окулокутанного ятрогенного повреждения. Сущность указанного синдрома заключается в параллельном развитии пигментации кожи и роговицы глаз в результате лекарственной терапии. В подробном обзоре авторы приводят наблюдения над больными, у которых причиной пигментации кожи, помутнения и пигментация роговицы были производные фенотиазина, широко используемые невропатологами и психиатрами, синтетические противовоспалительные средства и 2 новых коронарорасширяющих и антиаритмических средства — амопроксан и амиодарон. Все указанные препараты обладают выраженными фотосенсибилизирующими свойствами, что и создает условия к фототоксической или фотоаллергической реакции при накоплении лекарств в коже.

При длительном приеме фенотиазинов сероватая пигментация развивается на коже лица, шеи, конечностей и других открытых участках, причем на лице пигментация часто развивается в форме «бабочки». Поражение усиливается в летнее время, но зимой полностью не исчезает. Одновременно, но чаще чем поражение кожи, происходит помутнение и пигментация роговицы, причем поражение глаз имеет необратимый характер. Синдром возникает при приеме по 0,3 г препарата в день в течение 2—3 лет.

Аналогичное поражение глаз при длительном (6—29 месяцев) лечении амиодароном наблюдалось у 45—90% больных, и в случае прекращения лечения происходило полное восстановление прозрачности роговицы. Меланодермия на открытых участках отмечалась у 0,66—7% больных. Пигмент был аспидно-голубого цвета и создавал псевдоаргирию лица и псевдоцианоз конечностей при общем хорошем состоянии больных. После прекра-

щения лечения пигментация исчезала через 1,5—2 года. При гистологическом исследовании в дерме и роговице обнаруживались скопления меланина и липофусцина.

При лечении амопроксаном самым тяжелым осложнением является неврит зрительного нерва, которому предшествует фотодермит. После пребывания на солнце у больных развиваются гиперемия и отек лица и других открытых участков кожи. Могут также появляться пузыри, стоматит, фарингит. Помутнения и пигментации роговицы нет. Утрата зрения происходит в результате неврита зрительного нерва дегенеративного характера.

Меланодермия, помутнение и пигментация роговицы и хрусталика могут развиваться после многомесячного приема синтетических противовоспалительных средств, в том числе и фенацетина. А. В. Хлебнов и А. С. Рабен [83] наблюдали развитие очаговой пигментации и гиперкератотических бляшек у 39 из 123, получавших блеомицин. Имеются описания мелкопятнистой меланодермии после лечения метотрексатом [75] и пигментно-веррукозного поражения крупных складок при длительном приеме никотиновой кислоты по 4 г в сутки [171].

Almeida и Backer [95] наблюдали у больных ревматизмом развитие голубой и пурпурной пигментации кожи во время лечения препаратами золота. Интересным с точки зрения механизма развития является частое возникновение пигментации на лице у женщин, длительное время принимавших пероральные контрацептивные средства [127]. По клинике они совершенно соответствуют известной хлоазме беременных; по-видимому, в их возникновении основная роль принадлежит гестагенам, обладающим свойствами гормона желтого тела.

Поражения придатков кожи. К числу придаточных образований кожи относятся волосы, ногтевые пластинки, потовые и сальные железы. Все они являются функционирующими образованиями, тесно связанными с регулирующими влияниями нервной и эндокринной систем. Герминативные клетки сосочка волосяного фолликула, ногтевого ложа, базального слоя сальных желез постоянно и активно размножаются. Поэтому многие лекарственные вещества, тем или иным путем влияющие на железы внутренней секреции, нервную систему, обменные процессы и размножение клеток, могут влиять на

морфологию и функциональные свойства придаточных образований кожи.

Наиболее частым видом лекарственного поражения волосяных фолликулов и волос является их усиленное выпадение, которое приводит к поредению волос или плешивости. Выпадение волос особенно часто возникает в результате длительного применения противоопухолевых или цитостатических препаратов — метотрексата, допана, циклофосфана, хризомалина, аурантина и других. Ю. И. Лорис и Н. В. Хвастова [44] часто наблюдали выпадение волос у больных лейкозами при проведении интенсивной цитостатической терапии. Комбинированная терапия винкристином, метотрексатом, 6-меркаптопурином и преднизолоном вызвала развитие выраженных форм облысения у 21,4% больных. Наиболее вредное воздействие на рост волос оказывают циклофосфан, винкристин и рубомицин. Развитие облысения наблюдается также при длительном приеме мышьяковых препаратов, препаратов золота, таллия, гидразидов изоникотиновой кислоты, мужских гормонов и гормона желтого тела. В связи с широким применением в последние годы пероральных противозачаточных средств многими авторами отмечается частое возникновение алопеции после длительного употребления этих препаратов. Выпадение и обесцвечивание волос возникает иногда при использовании синтетических противомалярийных препаратов — резохина, делагила, плаквенила, цитостатиков — эндоксана. Резохин может изменять обычный цвет волос, приводить к их потемнению, придавать золотистый оттенок.

Некоторые эндокринные препараты — АКТГ, тестостерон, прогестерон, кортизон, преднизолон, анаболитические гормоны — при длительном употреблении наряду с облысением могут вызывать у женщин развитие гирсутизма — рост волос по мужскому типу. Крупные, грубые и пигментированные волосы вырастают на верхней губе, подбородке, на предплечьях, бедрах, голенях, животе. Подобные же изменения описаны у женщин, принимающих противозачаточные таблетки.

Нарушения роста и формы ногтевых пластинок в результате лекарственной терапии наблюдается значительно реже, чем изменения роста волос. При длительном применении некоторых лекарственных средств ногтевые пластинки изменяют скорость роста, форму и окраску.

Так, при лечении цитостатическими препаратами (метотрексатом, циклофосфаном, фопурином) больных тяжелыми формами псориаза, ретикулезом кожи мы отмечали у них значительное замедление роста ногтей.

Под влиянием препаратов изоникотиновой кислоты (фтивазид, тубазид, тибон и др.) ногтевые пластинки становятся мутноватыми, утрачивают обычную полупрозрачность и могут по форме напоминать часовое стекло. Резкие деформации ногтевых пластинок могут вызывать препараты мышьяка, в том числе и новарсенол. Ногти растут быстрее, чем обычно, утолщаются, мутнеют. После применения препаратов золота ногтевые пластинки могут приобретать коричневую окраску, после фенолфталеина — темно-красную. Длительный прием тетрациклина у отдельных больных приводит к пигментации ногтей и онихолизису. Применение антикоагулянтов и цитостатических препаратов способствует легкому возникновению подногтевых кровоизлияний.

Сальные железы. Медикаментозные влияния на сальные железы могут быть прямыми, например в случае выведения лекарственного вещества с кожным салом, или опосредованными через нервную или эндокринную системы. Конечными результатами лекарственного воздействия могут быть количественные и качественные изменения салоотделения и развитие воспалительного процесса в сальных железах.

Уменьшение объема сальных желез и понижение салоотделения наблюдается при лечении цитостатическими и эстрогенными препаратами. В известной степени подавляется и изменяется функция сальных желез при назначении витамина А, причем гипервитаминоз или отравление витамином А вызывают сухость кожи, шелушение, фолликулярный гиперкератоз.

Лечение гонадотропинами, АКТГ, мужскими половыми гормонами и гормоном желтого тела при достаточных дозировках вызывают гиперплазию сальных желез и усиленную секрецию кожного сала. Гиперсекреция сальных желез часто сочетается с возникновением угрей, облысения, а у женщин — с гирсутизмом. Гипертрофия сальных желез с усиленным салоотделением и возникновением угревых высыпаний могут наблюдаться при лечении препаратами туберкулостатического характера, особенно гидрозидами изоникотиновой кислоты, антиконвульсив-

ными препаратами типа гидантоина, производными фенотиазина, галоидами.

Феномен Артюса. Феномен Артюса, в основе которого лежит местная гиперэргическая реакция, чаще возникает при подкожном или внутримышечном введении белковых или полипептидных препаратов. В последние годы опубликовано много сообщений о возникновении феномена Артюса на медикаменты небелкового характера — витамин B_1, пенициллин, бициллин, стрептомицин, гепаринат кальция, эстрогены.

Мы наблюдали феномен Артюса у 2 больных после внутримышечных инъекций пирогенала и цитостатического препарата — имфопурана. Последнее наблюдение особенно показательно.

Больной В., 35 лет, по поводу ретикулеза кожи было назначено лечение имфопураном. Начальная доза препарата составляла 50 мг. Первые 6 инъекций больная перенесла хорошо. После 7-й инъекции в дозе 100 мг больная стала жаловаться на резкую болезненность в месте введения препарата. В верхне-наружном квадранте левой ягодицы образовался массивный узел инфильтрата багрово-красного цвета. Сделаны 2-дневный перерыв и последующая инъекция препарата в дозе 75 мг в правую ягодицу. Через сутки на правой ягодице возник инфильтрат, который некротизировался, изъязвился и зажил с образованием рубца. В остром периоде у больной была высокая температура, лейкоцитоз, эозинофилия. Повторные посевы пунктата из закрытых участков инфильтрата дали отрицательные результаты. Внутрикожная проба с 0,05 г имфопурана привела через 25 ч к образованию папуло-некротического элемента.

Медикаментозная терапия у больных кожными заболеваниями может вызвать обострение или рецидив основного дерматоза. Мы наблюдали более 70 больных экземой, детской экземой, почесухой, невродермитом, псориазом, хронической и острой красной волчанкой, крапивницей и красным плоским лишаем, у которых обострение заболевания или его рецидив наступили в прямой связи с проводимой общей терапией. Обострение кожных заболеваний наиболее часто возникало при лечении пирогеналом, АКТГ, пенициллином и бициллином, стрептомицином, витаминами B_1 и B_{12}, кокарбоксилазой, хлоридом кальция. Подробным выяснением аллергологического анамнеза у 62 больных установлено, что у 30 из 62 и раньше отмечалась непереносимость одного или нескольких медикаментов. 50 из 62 больных ранее уже получали медикамент, на который в момент наблюдения

реагировали обострением основного заболевания. Обострение у большинства произошло в первые 1—2 недели терапии. Поэтому при назначении общей терапии больным кожными заболеваниями, особенно аллергического патогенеза, необходимо тщательно выяснять переносимость медикаментов в прошлом.

Различные медикаменты могут вызывать поражение слизистой оболочки рта и красной каймы губ, причем это может происходить самостоятельно или в сочетании с высыпаниями на коже. Сочетанные поражения кожи и слизистых оболочек наблюдаются при токсидермиях, протекающих по типу синдрома Лайла и Стивенса — Джонсона, многоформной экссудативной и фиксированной эритемы, коревидных и скарлатиноподобных высыпаний, крапивницы, красного плоского лишая.

Поражение красной каймы губ нередко наблюдается после длительного лечения большими и средними дозами антибиотиков широкого антибактериального спектра действия: тетрациклинов, эритромицина, олеандомицина. Красная кайма губ при этом становится сухой, приобретает багрово-красный цвет, шелушится, трескается. Губы припухают, могут образовываться болезненные поперечные трещины и трещины с мацерацией окружающей кожи в углах рта. В возникновении хейлита после антибиотикотерапии, по-видимому, имеют значение дрожжевая инфекция (Candida albicans) и возникающие в процессе лечения явления гиповитаминоза В.

Нередко первые приемы медикаментов, особенно мышьяковых препаратов, цитостатиков, антибиотиков, вызывают активизацию вируса простого герпеса и появление на губах, половых органах, на коже вокруг естественных отверстий мелких сгруппированных пузырьков, расположенных на отечном и гиперемированном основании. Обычно возникает несколько очагов герпетических высыпаний.

Слизистая оболочка рта, особенно язык и слизистая гортани, может быть единственным местом возникновения отека Квинке. При возникновении кореподобных и скарлатиноформных высыпаний от антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин), сульфаниламидных препаратов, производных пиразолона и синтетических противомалярийных средств на слизистой оболочке щек,

нёба, задней стенки глотки и нёбных дужках, могут появляться или разлитая яркая эритема, или расположенные изолированно эритематозно-пятнистые высыпания. Геморрагическая сыпь на слизистых может возникать во время лечения цитостатиками и антикоагулянтами. Разлитая или пятнистая пигментация слизистой оболочки рта наблюдалась при лечении фенотиазинами, противомалярийными препаратами, некоторыми цитостатиками и сульфаниламидами. Описана голубая пигментация нёба и корня языка от противолихорадочных средств типа индометацина [130]. Фиксированная эритема, наиболее часто возникающая в результате приема пиразолоновых производных, сульфаниламидов и барбитуратов, также может локализоваться только на слизистой рта и проявляться в эритематозно-пигментной или буллезной формах.

Наиболее заметными на слизистой рта являются эрозивно-язвенные поражения. Они могут возникать на фоне предшествующих эритематозных или геморрагических высыпаний, после вскрытия пузырьков и пузырей или первично. Эрозии, покрытые грязновато-серым пленчатым налетом, или поверхностные изъязвления с неровным дном, легко кровоточащие и болезненные, иногда возникают при лечении большими дозами цитостатических препаратов. При интенсивной терапии лейкозов сочетанным применением циклофосфана, метотрексата и 6-меркоптопурина некротические поражения слизистой рта, глотки и пищевода отмечены у 40,6% больных; при лечении рубомицином и преднизолоном подобные поражения наблюдались у 19% больных (Ю. И. Лорис).

А. В. Хлебнов и А. С. Рабен [83] лечили блеомицином 123 больных. Поражения кожи и слизистых оболочек в процессе лечения возникло у 46%, у 8 больных наблюдалось развитие язвенного стоматита и у 2 больных — конъюнктивита.

Dechume и Laudenbach [116] сообщили, что продолжительный прием даже небольших доз транквилизаторов — мепробамата, андаксина, триоксазина и других может вызывать сухость слизистой рта, изменять вкусовые ощущения, создавать чувство покалывания слизистой. Иногда возникают эрозии, язвы афтозного характера, глоссит, гингивит, расшатываются зубы. В обзоре о побочном действии тетрациклина Dorval и Demers [119]

отмечают частые поражения желудочно-кишечного тракта и слизистой рта. Они описывают сухость и яркую гиперемию слизистой, гладкий, блестящий, «полированный», отечный язык, гиперемию нёба, коричневую окраску зубов, эрозии и язвы слизистой, молочницу от тетрациклина, дибиомицина, гликоциклина, морфоциклина и ревериина. Возникающие в процессе лечения тетрациклинами изменения слизистой оболочки ротовой полости авторы связывают с непосредственным раздражающим действием препаратов, недостаточностью витаминов группы В, особенно рибофлавина и никотиновой кислоты, отрицательным влиянием кишечного дисбактериоза и активизацией дрожжевой флоры.

Своеобразные изменения слизистой десен происходят при лечении антиаритмическим препаратом дифенином [86]. При приеме дифенина по 0,05 г 3 раза в день у многих больных уже на 14—16-й день лечения развивается катаральный гингивит. В случаях употребления длительное время больших разовых доз десны начинают инфильтрироваться, кровоточить. Последовательно инфильтрация слизистой и подслизистой начинает подвергаться фиброзной трансформации, десны резко гипертрофируются, уплотняются, появляются разрастания слизистой. Гиперпластический гингивит описан у эпилептиков при длительном лечении препаратами гидантоина (мезантоин, дилантин) и редко от фенобарбитала.

Поражения слизистой рта часто возникают при лечении тяжелыми металлами — висмутом, ртутью, золотом. Висмут входит в состав применяемых преимущественно при лечении сифилиса биохинола, бисмоверола и пентабисмола. Часто у больных уже в середине первого курса лечения обнаруживается висмутовая кайма — полоса синевато-серого окрашивания в краевой зоне десен. В случае продолжения лечения цвет каймы становится более темным, десны припухают, начинают кровоточить. На других участках слизистой рта — на губах, твердом и мягком нёбе, языке, щечной поверхности появляются отложения висмута в виде пятен темно-серого или черного цвета. У больных с массивными и диффузными отложениями висмута, особенно при плохом состоянии полости рта, в течение нескольких дней может развиться тяжелый язвенный стоматит.

Может наблюдаться некроз костей челюстей. Обра-

зование висмутовых пигментаций связано с отложением в поддесновых карманах и слизистой сульфида висмута, образующегося в результате реакции сероводорода полости рта с окисью висмута. Альвеолярная пиоррея, кариозные зубы и редкая чистка зубов способствуют возникновению висмутовых пигментаций.

При ртутной интоксикации также образуется кайма на десневом краю, пятна отложений сульфида ртути. Слизистая вначале приобретает белесоватый цвет за счет слущивания эпителия, затем становится сухой, блестящей, и на этом фоне часто развиваются эрозии и изъязвления. Поражение десен и зубов имеет более тяжелый характер, чем от висмута, часто возникает некротический распад десен. Тяжелый ртутный стоматит может развиваться внезапно, без выраженных предшествующих явлений и сопровождается высокой температурой, воспалением регионарных лимфатических узлов. Часто одновременно констатируется тяжелое поражение почек. Патогенез ртутного стоматита сходен с висмутовым.

Препараты золота (кризолган, кризанол и др.) также могут вызвать развитие стоматита. Он проявляется эритемой и отеком слизистой, усиленной саливацией, иногда возникновением голубоватых и серо-голубых пигментных пятен (отложение препарата). Изъязвление происходит редко. У отдельных больных возникает поражение по типу красного плоского лишая.

Дрожжевые поражения слизистых оболочек

Дрожжевые поражения слизистых оболочек могут возникать при лечении антибиотиками, цитостатическими препаратами, глюкокортикоидными гормонами и редко — при лечении другими лекарствами. Чаще поражается слизистая оболочка полости рта, но дрожжевой процесс может развиваться на слизистой уретры, влагалища, кишечника. Одновременное поражение слизистых рта, кишечника, уретры нередко сопровождается кандидозом кожи вокруг естественных отверстий и складок. Наиболее простой является диагностика кандидоза слизистой рта. В начальном периоде слизистая представляется суховатой, гиперемированной. Больные жалуются

на жжение, боли, изменение вкусовых ощущений. Затем в течение 2—3 дней на слизистой языка, щек, миндалин, задней стенки глотки появляются точечные налеты белого цвета. Они быстро увеличиваются в размерах, сливаются и в виде серовато-белых сухих пленчатых налетов могут покрывать значительные участки. Вначале налеты легко снимаются шпателем, но через несколько дней они уже плотно держатся на поверхности слизистой и их удаление сопровождается болезненностью. Под пленками обнаруживается покрасневшая, эрозированная и слегка кровоточащая слизистая. Возникновение орального кандидоза ухудшает общее состояние больных и может быть началом генерализованного дрожжевого поражения слизистых, кожи и внутренних органов.

Механизм развития дрожжевых поражений при лекарственной терапии связан с ослаблением защитных сил организма, нарушением микробного равновесия желудочно-кишечного тракта и возникновением дефицита витаминов группы В.

Общая реакция организма и поражения внутренних органов у больных медикаментозными токсидермиями

Часто представление о медикаментозных токсидермиях как поражениях кожи и слизистых, сопровождающихся в большинстве случаев незначительной общей реакцией и редко сочетающихся с поражением внутренних органов и систем, не отвечает действительному положению дела. Многие формы медикаментозных высыпаний сочетаются с повышением температуры, изменениями со стороны крови, симптомами поражения почек, суставов, кишечника и других внутренних органов.

Одним из наиболее частых симптомов, характеризующих общую реакцию организма, является повышение температуры тела. Из 582 больных медикаментозными токсидермиями четкая температурная реакция отмечена у 37,1%.

Тип температурной кривой был ремиттирующим, реже постоянным. У отдельных больных он имел гектический характер — с резкими подъемами вечером и падениями до нормальных цифр по утрам. Такая темпе-

ратура сохранялась у большинства больных 5—7 дней и затем, при благоприятном течении, постепенно снижалась до нормы.

Токсидермии средней тяжести — многоформная экссудативная и фиксированная эритема с множественными очагами, распространенные кореподобные, скарлатиноподобные, папуло-везикулезные формы, васкулиты — сопровождались повышенной до 38—38,5° температурой в течение нескольких дней.

У некоторых больных фиксированной эритемой с одиночными очагами, крапивницей, отеком Квинке незначительное повышение температуры отмечалось в начальной стадии заболевания, а у отдельных больных крапивницей — при появлении распространенных высыпаний.

Изменения крови. Для суждения об изменениях крови мы подвергли анализу результаты однократных или многократных исследований крови у 182 больных медикаментозными токсидермиями.

Заметных изменений в содержании гемоглобина и количества эритроцитов в начальных стадиях развития токсидермии не отмечалось. В динамике снижение количества гемоглобина на 10—30% наблюдалось у отдельных больных эритродермией, синдромом Стивенса — Джонсона, васкулитами, связанными с приемом мышьяковых препаратов, амидопирина, сульфаниламидов, метотрексата.

Изменения числа лейкоцитов констатировались у 149 из 182 больных. Как правило, в начальной стадии медикаментозной токсидермии аллергического характера, а таких больных было большинство, количество лейкоцитов повышалось до 8000, 12 000 и даже 22 000. Происходил резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Увеличивалось количество палочкоядерных форм, иногда появлялись юные лейкоциты (1—3%). Число лимфоцитов относительно уменьшалось, базофилы и моноциты часто исчезали. Количество эозинофилов изменялось различно. При тяжелом состоянии больных эозинофилы чаще не определялись. В дальнейшем динамика эозинофилии довольно четко соответствовала течению токсидермии. В благоприятных случаях эозинофилы начинали появляться в периферической крови на 6—8-е сутки реакции и число их увеличивалось. При токсидермиях, за-

кончившихся летальным исходом, количество эозинофилов оставалось низким или они отсутствовали. У больных крапивницей, экссудативной и фиксированной эритемами число лейкоцитов увеличивалось до 8000—9000, лейкоцитарная формула изменялась в основном за счет увеличения нейтрофилов и эозинофилов. Заметное снижение количества лейкоцитов наблюдали у 7 больных: у 2 больных сальварсанной эритродермией, у 4 — экссудативной эритемой и у 1 больной синдромом Стивенса — Джонсона. Поражения были связаны с употреблением новарсенола, амидопирина, сульфаниламидов и пенициллина со стрептомицином. У 3 больных реакции оценивались как тяжелые, у 4 — как средние. Наряду с кожными высыпаниями у 3 больных развились язвенно-некротические поражения миндалин. Содержание гранулоцитов в крови резко снижалось. У 4 больных исчезли палочкоядерные лейкоциты. Количество лимфоцитов вначале также уменьшалось, но затем быстро восстанавливалось. Эозинофилы и клеточные элементы красного ряда существенно не изменялись. В последующем у 2 больных произошла постепенная нормализация состава крови; у 5 больных после лейкопении развился лейкоцитоз, увеличилось количество палочкоядерных, и появились юные лейкоциты. Тест Кумбса у 5 больных был положительным.

Подобные изменения крови, по-видимому, следует трактовать как проявления аллергического агранулоцитоза [49]. В результате применения пенициллина, стрептомицина, тетрациклина и сульфодимезина у 4 больных токсидермиями наблюдали лейкемоидную реакцию с увеличением лейкоцитов до 21 000 и эозинофилией до 16%. После отмены медикаментов через 2—3 недели состав крови нормализовался.

Независимо от кожных проявлений умеренные формы лекарственных лейкопении и тромбоцитопении наблюдались примерно у 8—10% больных при лечении метотрексатом, циклофосфаном и другими цитостатиками; лейкоцитоз (10 000—14 000) и умеренная лимфопения отмечались при лечении кортикостероидами и АКТГ.

Поражения внутренних органов. Признаки поражения почек наблюдались у 73 из 182 больных токсидермиями. Почки поражались у всех больных синдромом Лайла и Стивенса — Джонсона, часто — при эри-

тродермии, васкулите и кореподобных экзантемах, экссудативной эритеме, йододерме и бромодерме, висмутовом и ртутном стоматите. В легких случаях поражение почек проявлялось преходящей альбуминурией. При более тяжелых формах в моче появлялись эритроциты, количество белка увеличивалось до 0,6—0,8‰. У больных с затяжным течением синдрома Лайла на 3—4-й неделе заболевания развивалась цилиндроурия. Во всех случаях неблагоприятного исхода нарастала протеинурия, олигурия и процесс завершался азотемией и анурией.

Желудочно-кишечный тракт при медикаментозных токсидермиях поражается сравнительно редко. Признаки нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, поноса, болей в животе мы наблюдали у больных синдромом Лайла, Стивенса — Джонсона и васкулитами, протекающими по типу абдоминальной пурпуры. По-видимому, часть поражений желудочно-кишечного тракта у больных токсидермиями клинически не выявляется. Так, у всех больных, погибших от токсидермии, на аутопсии обнаруживались отек и гиперемия слизистых пищевода, желудка и тонкого кишечника, кровоизлияния в слизистой и подслизистой, часто изъязвления и некрозы, но прижизненно эти поражения протекали малосимптомно.

У некоторых больных токсидермиями обнаруживалась очаговая или интерстициальная пневмония, подтверждаемая рентгенологически. В этих случаях трудно решить вопрос об этиологии пневмонии, а следовательно, и о лечении. Складывается впечатление, что поздние пневмонии имеют инфекционную природу. У 3 больных токсидермиями установлен диагноз аллергического миокардита.

ОСНОВНЫЕ МЕДИКАМЕНТЫ И НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЕ ДЛЯ НИХ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Среди многочисленных побочных реакций и осложнений лекарственной терапии значительную часть составляют патологические реакции организма на антибиотики. По данным Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарственных средств [31], из 460 извещений о побочном действии лекарств за I полугодие 1974 г.

26,3% относились к осложнениям антибиотикотерапии, притом у 72,4% больных реакции проявлялись поражением кожного покрова и слизистых.

В. В. Дубилей и П. Н. Балабаева [26] из 3000 больных с острыми и хроническими заболеваниями легких в процессе антибиотикотерапии у 1,7% отметили аллергические реакции, преимущественно токсидермии. Р. Г. Гаджиев и М. М. Даватдарова [20] у 67% больных из 350 связывают медикаментозно-аллергические поражения кожи с применением антибиотиков. По нашим наблюдениям, у 32,4% больных медикаментозными токсидермиями причиной развития поражения кожи были антибиотики.

Пенициллин и его аналоги. Среди всех антибиотиков первое место по числу осложнений принадлежит пенициллину, бициллинам, экмоновоциллину, феноксиметилпенициллину, эфициллину, полусинтетическим пенициллинам — ампициллину, алмециллину, метициллину, оксациллину и аналогичным препаратам. По обзорным данным Idsoe с соавторами [140], частота аллергических реакций на различные препараты пенициллина и в различных группах больных колеблется от 0,66 до 8%. Chain (1971) отмечает, что до настоящего времени внимание к пенициллину привлекает его низкая токсичность, но примерно 5% больных страдает аллергией к пенициллину. В базовых больницах Всесоюзного центра за I полугодие 1974 г. реакции на пенициллин и бициллин составляли 49,3% от всех реакций на антибиотики. При учете реакции на комбинированное применение пенициллина с другими антибиотиками количество реакций увеличивается до 77,6%. Кожа и слизистые оболочки были основным местом проявления реакции в 67,9%.

Kagoj и Brnobic [145] наблюдали 630 больных с лекарственными поражениями кожи, и из них у 32,8% заболевание было связано с применением пенициллина и его аналогов. Частота побочных реакций от пенициллина зависит в основном от индивидуальных особенностей препарата и реактивности организма.

Amman [96] проводил комбинированную терапию 103 хирургическим больным с сепсисом и другими инфекционными осложнениями. В сутки больные получали по 20 млн. ед пенициллина и 1 г оксациллина, терапия продолжалась от 5 суток до 3 месяцев. Токсико-аллергические реакции отмечены в 11,4%.

Нами проводилось непрерывное лечение пенициллином и бициллином 572 больных различными формами сифилиса. На курс лечения получали 8—12 млн. ед пенициллина и 8—12 млн. ед. бициллина. Лечение продолжалось от 14 до 48 дней. Побочные реакции и осложнения, исключая реакцию обострения, возникли у 2,2% больных. При лечении полусинтетическими препаратами пенициллина, особенно ампициллином (в США — принципен, полициллин), частота побочных явлений увеличивается до 5,1—22% [96].

Наиболее тяжелой формой осложнения от пенициллина или бициллина является анафилактический шок, наступающий в ближайшие минуты после введения препарата и выражающийся в общей резкой слабости, нарушении дыхания, сердечной деятельности, судорогах, потере сознания, непроизвольных мочеотделении и дефекации. Шок после введения пенициллина наблюдается сравнительно редко, примерно 1 раз на 500 000 инъекций [139], но, учитывая частоту применения пенициллина и тяжесть реакции, следует считать анафилактический шок одним из важных осложнений антибиотикотерапии.

В. В. Купцов [40] на основании данных отечественной медицинской литературы за 11 лет провел анализ причин возникновения шока у 111 больных. У 81 анафилактический шок развился после введения пенициллина, у 11 — после бициллина. В 6 наблюдениях шок развился после инъекций пенициллина и стрептомицина, у 13 — после стрептомицина. Несмотря на принятые меры, 39 больных из 111 погибли.

По данным шведского комитета по изучению побочного действия медикаментов [108], за 5 лет было получено 30 сообщений о тяжелых осложнениях после применения антибиотиков; 16 осложнений преимущественно в форме анафилактического шока возникли после введения пенициллина, 12 из них закончились летально. Из 14 наблюдавшихся нами случаев анафилактического шока и анафилактоидных реакций 11 возникли после введения пенициллина и бициллина. Реакция на пенициллин может проявиться также развитием синдрома сывороточной болезни, характеризующегося повышением температуры, полиаденитом, артралгиями, миалгиями, а также эозинофилией, лейкопенией, агранулоцитозом, эозинофильной

пневмонией. Другие поражения внутренних органов возникают редко.

У большинства больных пенициллин и его аналоги вызывают поражение кожи или кожи и внутренних органов. Среди наблюдавшихся нами больных токсидермиями поражение кожи и слизистых оболочек у 188 (32,4%) возникло во время лечения антибиотиками. Из 188 у 45,2% больных причиной развития токсидермии было лечение пенициллином, ФАУ-пенициллином и бициллином, у 9,5% других — лечение пенициллином и стрептомицином. Наиболее частыми реакциями на введение пенициллина были острая крапивница, отек Квинке и зуд кожи. У 5 больных реакция на пенициллин проявилась развитием синдрома Лайла, у 2 — геморрагического васкулита типа болезни Шонлейна — Геноха. Наблюдались также токсидермии пузырного, экзематозного, папуловезикулезного, коревидного, скарлатинозного и эритродермического типов, обострение системной красной волчанки, экземы, нейродермита, а на месте инъекций — феномен Артюса.

Кандидоз слизистой рта, желудочно-кишечного тракта или генерализованное дрожжевое поражение при лечении пенициллином и бициллином наблюдается редко. Основная масса осложнений от пенициллина и его аналогов имеет аллергическую природу. В результате биотрансформации бензилпенициллин или другой вид пенициллина превращается в высокореактивную бензилпенициллановую кислоту. Последняя соединяется с протеинами, в том числе с гамма-глобулином и альбуминами и образует стойкие соединения, обладающие резко выраженными антигенными свойствами [13, 123].

Частые аллергические реакции на препараты пенициллина связаны также с его широким и повторным применением, что постоянно увеличивает число сенсибилизированных к препарату лиц. По нашим наблюдениям [35], осложнения от пенициллина возникают в 2—3 раза чаще у больных, страдающих аллергическими заболеваниями — бронхиальной астмой, крапивницей, экземой, почесухой Бенье и другими. Значительно быстрее и легче сенсибилизируются лица, ранее имевшие проявления лекарственной непереносимости к любому медикаменту. Особое внимание привлекают сообщения о повышенной чувствительности к пенициллину больных микозами стоп

[8, 13, 63, 84]. Частые осложнения от пенициллина у больных микозами стоп объясняются антигенной общностью между пенициллином и компонентами плесневых грибов, которые часто обнаруживаются в очагах микоза, а также возникающей при микозах поливалентной сенсибилизацией [8, 84]. В свою очередь, повышенная чувствительность к пенициллину, которая может сохраняться многие годы, обуславливает перекрестную сенсибилизацию к полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорину [154].

Антибиотики группы тетрациклина. Среди препаратов, относящихся к этой группе, наиболее широко известны тетрациклин, хлортетрациклин (биомицин), диметилхлортетрациклин, окситетрациклин, дибиомицин, гликоциклин, морфоциклин, реверин. Побочные явления и осложнения при лечении тетрациклинами наблюдаются нередко. По нашим данным, основанным на наблюдениях за больными гонореей и кожными заболеваниями, их среднее количество составляет около 10%. Howie и Clark [153] при лечении диметилхлортетрациклином 829 больных простудными заболеваниями, несмотря на небольшие дозы препарата и короткий срок лечения (по 0,3 г 2 раза в день, 5 дней), побочные явления наблюдали у 9,5% больных. По данным Всесоюзного центра, из 156 реакций на антибиотики 41 (26,3%) была связана с тетрациклином, причем у 31 больного были поражены кожа и слизистые. Из 188 наблюдаемых нами больных с токсидермиями от антибиотиков, в 15,5% причиной развития поражения были препараты группы тетрациклина. Токсидермии от тетрациклина могут проявляться зудом кожи, сравнительно редко — крапивницей, отеком Квинке, кореподобными и папуло-везикулезными высыпаниями, эритродермией. Наблюдаются реакции типа фиксированной и многоформной экссудативной эритем, синдромов Стивенса — Джонсона и Лайла, красного плоского лишая. Следствием фотосенсибилизирующего действия тетрациклина может быть развитие фотодермита. Часто развивается картина хейлита с покраснением, отечностью и шелушением красной каймы губ. Уже в первые дни лечения могут наблюдаться болезненность, покраснение и эрозирование слизистой рта. При длительной терапии часто возникают кандидоз слизистой рта, коричневая окраска зубов, дисбактериоз и кандидоз кишечника, кандидоз перианальной области. Явления со стороны желу-

дочно-кишечного тракта проявляются симптомами острого гастрита, энтерита, колита и проктита.

Поражения кожи при лечении тетрациклинами являются или результатом аллергической реакции, что наблюдается наиболее часто, или следствием фотосенсибилизирующего действия препаратов, или имеют дрожжевую природу. При поражении красной каймы губ и слизистых оболочек помимо указанных причин необходимо учитывать раздражающее и токсическое действие препарата на слизистые, явления дисбактериоза и возникающий в результате лечения дефицит витаминов B_2, B_6, B_{12}, K и никотиновой кислоты [59].

Левомицетин (хлорамфеникол, хлормицетин) и синтомицин. Левомицетин и синтомицин обладают выраженными токсическими и аллергизирующими свойствами. По данным Всесоюзного центра [31], осложнения и побочные явления от левомицетина составляли 15,4% от всех реакций, вызываемых антибиотиками. Осложнения при лечении левомицетином и синтомицином проявляются наиболее часто со стороны кожного покрова, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта и крови.

Токсидермии от левомицетина и синтомицина, по нашим данным, составляют 6,9% от общего числа токсидермий, возникших в процессе лечения антибиотиками. При лечении левомицетином наблюдаются зуд кожи, крапивница, отек Квинке, отек и гиперемия лица, высыпания типа розового лишая, крупнопятнистой эритемы, геморрагического васкулита, узловатой эритемы, папуло-везикулезные и экзематозные сыпи. Часто возникают хейлит, глоссит, эрозивно-язвенный стоматит, дрожжевые поражения слизистой рта, влагалища, перианальной и перигенитальной зон. У многих больных быстро возникают гиперемия, отечность и болезненность слизистой рта и зёва. Как и при лечении тетрациклинами, может развиваться генито-аноректальный синдром [49]. Клинически синдром проявляется гиперемией и отечностью кожи вокруг анального отверстия и половых органов, болезненными анальными трещинами, покраснением и отеком кожи мошонки, ректальными и вагинальными кровотечениями, зудом и болезненностью пораженных областей. У части больных генито-аноректальный синдром сочетается с кандидозом рта, хейлитом, стоматитом, энтероколитом.

Большинство поражений кожи, вызываемых левомицетином и синтомицином, имеет аллергический механизм. Поражение слизистых оболочек и кожи вокруг естественных отверстий часто является конечным результатом комбинированного механизма, включающего прямое токсическое действие препарата, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз В и аллергический компонент.

Левомицетин может давать развитие перекрестной сенсибилизации. Rudzki с соавторами [174] в результате обследования 1282 больных обнаружил, что среди сенсибилизированных к хлормицетину больных у каждого второго отмечались положительные кожные пробы к часто применяемым красителям — парафенилендиамину и парааминодифениламину, а у каждого третьего — к новокаину и анестезину.

С т р е п т о м и ц и н и д и г и д р о с т р е п т о м и ц и н. Данные о частоте побочных явлений от стрептомицина значительно различаются, что связано с применением препарата у различных категорий больных. Наиболее высокие цифры побочных явлений — от 18,3 [79] до 32,5% (45) — приводят фтизиатры. Это можно объяснить тяжелым характером заболевания, по поводу которого назначается стрептомицин, большой длительностью и интенсивностью терапии, повторным применением препарата. Наиболее частыми для стрептомицина являются аллергические реакции. А. С. Мамолат и Е. Ф. Чернушенко из 44 побочных реакций на стрептомицин 34 относят к аллергическим, 6 — к токсическим и 4 — к сочетанным. Реже наблюдаются токсико-аллергические и токсические. По данным А. П. Фирсовой, кожно-аллергические реакции на стрептомицин отмечаются у 3,5% больных.

Аллергические реакции чаще развиваются в первые недели и месяцы лечения, а при повторных курсах — в начале курсов. Наиболее тяжелой формой аллергической реакции на стрептомицин является анафилактический шок. Наблюдаются также анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, обострение или возникновение бронхиальной астмы, температурная реакция.

По нашим наблюдениям, из 188 больных с поражениями кожи и слизистых оболочек от антибиотиков у 6,3% токсидермия была вызвана применением стрептомицина. Кроме того, этиологическая роль стрептоми-

цина является вероятной еще у 9% больных, которые получали одновременно пенициллин и стрептомицин.

Наиболее тяжелой формой реакции у наблюдавшихся больных было развитие синдрома системной красной волчанки. У 2 больных в результате применения стрептомицина развился синдром Лайла, у 1 — синдром Стивенса — Джонсона и феномен Артюса. Обычными формами реакции на стрептомицин были зуд кожи, крапивница, отек Квинке, экземоподобные и скарлатиноподобные высыпания или сочетанная уртикарная и дисгидротическая сыпь. Воспалительный процесс на слизистой рта и кандидоз возникают редко.

Из числа других серьезных осложнений стрептомицинотерапии необходимо указать на глухоту, которая развивается в результате токсического действия на кохлеовестибулярный аппарат. В крови при лечении стрептомицином характерна эозинофилия. Редко развиваются нейтропения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения.

Эритромицин, олеандомицин. Побочные явления при средних дозах эритромицина и олеандомицина встречаются относительно редко и выражаются главным образом симптомами поражения желудочно-кишечного тракта: тошнотой, рвотой, поносом. Назначение больших дозировок часто приводит к желудочно-кишечным расстройствам, кандидозу, дисбактериозу. При этом наблюдаются хейлит, глоссит, стоматит. У части больных наблюдаются поражения кожи аллергического характера: приступообразный зуд кожи, крапивница, распространенные папуло-везикулезные или эритематосквамозные высыпания.

Мономицин. Нередко оказывает токсическое действие на слуховые нервы, почки и вызывает аллергические реакции со стороны кожи. Мы наблюдали от мономицина токсидермии аллергического характера у 5 больных. Токсидермия проявлялась крапивницей, экземоподобными папуло-везикулезными и шелушащимися розеолезными высыпаниями. На местах внутримышечных инъекций препарата наблюдали феномен Артюса. Аллергия к мономицину может проявляться анафилактическим шоком и анафилактоидными реакциями. Ограниченное использование мономицина в клинике связано с его токсическими свойствами.

Гризеофульвин. Оказывает фунгистатическое действие на грибы — возбудители трихофитии, микроспории, фавуса, микозов стоп. Большинство больных переносит лечение гризеофульвином хорошо, однако у некоторых отмечаются головные боли, боли в животе, диспептические явления, учащение стула. Описаны нарушения психики во время лечения гризеофульвином. В крови нередко развиваются эозинофилия до 10—15% и умеренная лейкопения к концу лечения. Результаты функциональных печеночных проб могут изменяться в сторону ухудшения.

Поражения кожи при лечении гризеофульвином не являются редкими. По нашим данным, из 320 больных, получающих длительное лечение гризеофульвином, гризеофульвином-форте и фульцином по поводу микроспории, трихофитии, фавуса и микозов стоп, поражение кожи аллергического характера возникло у 19 (5,9%) больных. Кожные высыпания у большинства развивались на 2—5-й неделях лечения. У 8 больных реакция на гризеофульвин проявилась острой крапивницей или отеками Квинке, у 4 больных — экземоподобными и дисгидротическими высыпаниями, у 3 — скарлатиноподобной и коревидной сыпью. Наблюдались также синдром Стивенса — Джонсона, геморрагический васкулит, реакция по типу острой узловатой эритемы. У отдельных больных к концу лечения наблюдались кровоизлияния под ногтевыми пластинками. Из-за аллергических высыпаний лечение гризеофульвином было прекращено у 11 больных.

В литературе имеются сообщения [112, 117, 170] о фотосенсибилизирующем действии гризеофульвина, что связывается с токсическим его влиянием на печень и возникающими при этом нарушениями порфиринового обмена. Повышение чувствительности к гризеофульвину часто сочетается с сенсибилизацией к пенициллину [170]. Teodoresku (1963) указывает на возможность во время лечения гризеофульвином высыпаний на открытых участках кожи. Эти высыпания по клиническим проявлениям близки к хронической красной волчанке.

Сульфаниламидные препараты. Многочисленные сульфаниламидные препараты — сульфатиазол, сульфадиазин, сульфадимезин, сульфапиридазин, сульфадиметоксин, этазол, фталазол и другие, применяе-

мые для лечения стрептостафилококковых поражений, кишечных, мочевых и легочных инфекций, в химическом отношении могут рассматриваться как производные белого стрептоцида. Сульфаниламиды довольно часто вызывают побочные явления аллергического и токсического характера. Осложнения от этих препаратов в ряде лечебных учреждений СССР в 1974 г. составили 10,8% [31].

Наиболее серьезными являются осложнения со стороны кроветворной системы в форме лейкопении, агранулоцитоза, апластической анемии. Наблюдаются осложнения со стороны почек, нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта. До 80—85% побочных явлений составляют поражения кожи и слизистых. По данным Christiansen [114], при лечении сульфатиазолом реакции со стороны кожи наблюдались у 2% больных. Из 582 наблюдавшихся нами больных медикаментозными токсидермиями заболевание кожи у 8,8% было связано с приемом сульфаниламидных препаратов. Наиболее частой формой поражения кожи от сульфаниламидных препаратов была фиксированная эритема пигментно-эритематозного и эритематозно-буллезного типов. Чаще она развивалась в самом начале приема сульфопрепаратов. Провокационная проба, которую можно осторожно провести при легких формах, вызывала появление эритемы, отека, а часто и пузырей через 20—30 мин после приема 0,05—0,1 г препарата. Реже наблюдаются, но значительно тяжелее протекают реакции по типу многоформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса — Джонсона, геморрагического васкулита.

Интересной формой реакции была наблюдавшаяся у 2 больных крупнопятнистая эритема с пузырями и последующей пигментацией.

Bergoent с соавторами [102] сообщил о многочисленных наблюдениях подобного характера. В 1966 г. в Марокко в связи с эпидемией цереброспинального менингита была проведена массовая профилактика сульфопрепаратом пролонгированного действия — сульфометоксином. Из 110 тыс. жителей, получавших препарат, кожные высыпания возникли у 997 человек (0,9%). Развитие кожных поражений происходило на 7—28-й день от начала профилактического приема сульфопрепаратов. У 80% заболевших кожная реакция протекала легко, у 10% была средней тяжести и у 10% протекала тяжело. Летальный исход

наступил у 11 больных последней группы. Клиническая картина поражения кожи у всех больных была примерно одинаковой и выражалась в возникновении эритематозно-пузырной сыпи с пигментацией. Huriez с соавторами [139] в 1972 г. сообщили о 23 больных с тяжелыми буллезными токсидермиями, вызванными сульфаниламидами пролонгированного действия. В настоящем сообщении приводится описание 5 случаев острого буллезного некроэпидермолиза (синдрома Лайла) от нового сульфопрепарата длительного действия — бактрима. У всех 5 больных был поражен кожный покров и слизистые оболочки рта и верхних дыхательных путей. Погибли 4 больных. Причиной смерти 2 больных явились легочные осложнения.

Лекарственная реакция может иногда проявляться картиной крапивницы, красного плоского лишая, эритродермии, фотодерматоза.

Большинство кожных осложнений от сульфопрепаратов имеет аллергический характер, что подтверждается сроками возникновения и особенностями течения кожных проявлений, рецидивами при повторном назначении минимальных доз препарата, результатами провокационных и аппликационных проб и иммунологических реакций. Высокие аллергизирующие свойства сульфаниламидов связаны с особенностями химического строения: наличием в молекуле бензольного кольца и группы NH_2 в параположении. При сенсибилизации к сульфаниламидам часты групповые и перекрестные реакции, например к новокаину. Групповые реакции обуславливают возникновение осложнений ко всем представителям группы — сульфаниламидам антибактериального, антидиабетического и диуретического характера. Перекрестные реакции могут быть вызваны не только отдельными представителями этого ряда, но и всеми медикаментами, в формуле которых имеется группировка NH_2—C_6H_4 в виде бензольного кольца с группой — NH_2 в параположении и с детерминирующим радикалом в противоположном положении [28]. Сенсибилизация к сульфаниламидным препаратам отличается стойкостью и сохраняется годами. Сенсибилизирующие свойства усиливаются при включении в структуру пиримидинового кольца, имеющегося у большинства сульфаниламидов пролонгированного действия. Механизм фотосенсибилизации, по-видимому, связан с повреж-

дающим действием сульфаниламидов на печень и нарушением порфиринового обмена.

Антиревматические препараты. В эту группу входят широко применяемые под названиями антиревматических средств, или антипиретиков, лекарственные вещества, являющиеся производными салициловой кислоты (салициловокислый натрий и ацетилсалициловая кислота, или аспирин), пиразолона (антипирин, амидопирин, анальгин, бутадион и их сочетания под различными названиями — пираминал, седалгин, пенталгин, пирафен и др.), анилина (фенацетин) и индола — индометацин. Все препараты этой группы, с одной стороны, в различной степени обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, что и обеспечивает им широкую популярность среди врачей и населения. С другой стороны, большинство препаратов этой группы свободно продается в аптеках, что часто приводит к бесконтрольному их применению. Токсические свойства у основной части препаратов этой группы выражены незначительно, но осложнения аллергического характера наблюдаются нередко.

По частоте побочных явлений и осложнений антиревматические препараты устойчиво сохраняют второе место, уступая лишь антибиотикам. По данным Всесоюзного центра, за 1974 г. [31] число извещений о побочном действии антиревматических препаратов составляло 10,8%; 76% осложнений проявлялись поражением кожи и слизистых оболочек. Побочные реакции от некоторых медикаментов этой группы, например от фенилбутазона (бутадион) и оксифенилбутазона, наблюдались у 10% больных [157]. При назначении антиревматических препаратов могут возникать различные по механизму серьезные поражения желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенный гастрит, желудочно-кишечные кровотечения), печени, кроветворной системы (апластическая анемия от фенил-бутазона, пирамидоновый агранулоцитоз) и нервной системы. Токсидермии от антиревматических препаратов составляют не менее 21% от общего числа лекарственных поражений кожи.

Среди 582 больных медикаментозными токсидермиями, которых мы наблюдали, у 12,7% поражение возникло при лечении салицилатами, производными пиразолона, анилина и комбинированными препаратами. Наибо-

лее частой формой поражения кожи и слизистых являлась фиксированная эритема. Наблюдалось также развитие генерализованных экзантем по типу многоформной эритемы, крапивницы, коревидных и скарлатиноподобных мелкопятнистых высыпаний, геморрагической пурпуры. Наиболее тяжелыми формами поражения кожи, которые могут заканчиваться летально, были синдромы Стивенса — Джонсона и Лайла. У 2 больных после приема пирамидала развились тяжелые поражения, сочетающие симптомы синдромов Стивенса — Джонсона и Лайла: буллезно-эрозивные поражения конъюнктивы, слизистых рта, носа, половых органов, буллезные высыпания с некроэпидермолизом на коже туловища и типичные для экссудативной эритемы трехцветные кольцевидные элементы на предплечьях, голенях, ладонях и подошвах.

Производные салициловой кислоты — салициловокислый натрий и ацетилсалициловая кислота (аспирин) — вызывают кожные реакции сравнительно редко. Они могут проявляться зудом кожи, возникновением крапивницы, папуло-везикулезной и эритематозной сыпи, иногда пузырными проявлениями. Аспирин, кроме того, может вызвать развитие анафилактической реакции, приступ бронхиальной астмы. Более опасны в смысле возможного развития осложнений препараты пиразолонового ряда. Из производных пиразолона высыпания эритемато-буллезного характера со значительной экссудацией наиболее часто вызывают антипирин и анальгин; распространенные буллезные поражения, создающие при осмотре впечатление дерматита Дюринга или пузырчатки, наблюдались от бутадиона, индометацина, анальгина. У некоторых больных от препаратов пиразолонового ряда, особенно бутадиона, и салицилатов наблюдались изолированное поражение слизистой оболочки рта: отечность и гиперемия слизистой глотки и нёба, эрозивный и афтозный стоматит, «малиновый» язык. Производное индола — индометацин — часто вызывает приступообразный зуд, развитие фиксированной эритемы, диссеминированных эритематозных сыпей, язвенного стоматита и редко — тромбоцитопенической пурпуры и полиморфного васкулита по типу синдрома Гужеро — Дюперра.

В качестве противоревматических средств используются препараты золота (кризолган, кризанол). Основными реакциями на препараты золота являются зуд

кожи, экземоподобные и псориазиформные высыпания, токсидермии типа розового лишая, себорейной экземы, крапивница, буллезно-некротические поражения, геморрагический васкулиг, эритродермия. На волосистой части головы могут возникать розовые шелушащиеся бляшки. Волосы на них выпадают. В результате токсического действия на печень и отложения золота в клетках ретикулоэндотелиальной системы дермы резко повышается фоточувствительность и возможно возникновение фотодермитов в форме острой и поздней кожной порфирии, солнечного дерматита. При длительном лечении препаратами золота может наблюдаться возникновение голубых и пурпурных пигментаций кожи. Часто возникают стоматиты и гингивиты [95].

Поражения кожи и слизистых оболочек от салицилатов, производных пиразолона, фенацетина и индометацина в большинстве случаев имеют аллергический характер. Аллергическая природа поражений подтверждается внезапным и острым началом, кожными аллергическими пробами, провокационной пробой, феноменом пассивного переноса и другими аллерго-иммунологическими исследованиями. Токсический механизм, по-видимому, преобладает у больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой рта и желудка.

Противотуберкулезные препараты. По вопросам побочного действия туберкулостатических препаратов имеется ряд обстоятельных работ, в том числе Л. П. Фирсовой [78], А. С. Мамолата и Е. Ф. Чернушенко [45] и других, однако характер и особенности кожных поражений в них разработаны недостаточно. Лечение туберкулеза имеет свои особенности, которые влияют на частоту побочных явлений и осложнений. Такими особенностями являются длительное курсовое лечение, комбинированное применение противотуберкулезных средств, сравнительно высокие суточные и курсовые дозы препаратов. Поэтому число осложнений при лечении туберкулостатическими средствами является наиболее высоким, уступая в этом отношении лишь противоопухолевым средствам. По Л. П. Фирсовой [78], побочные реакции на туберкулостатические препараты наблюдаются у 41,4% больных, причем у 36,2% реакции имеют преимущественно токсический характер и у 5,2% — преимущественно аллергический. При клиническом наблюдении за госпита-

лизированными по поводу лекарственных реакций больными соотношение типов реакций является иным. Из 324 больных преимущественно токсические реакции отмечены у 37,3%, преимущественно аллергические — у 35,1% и смешанного происхождения — у 27,6%.

А. С. Мамолат и Е. Ф. Чернушенко [45] отмечали наибольшее число осложнений от этионамида (62%), циклосерина (42%), протионамида (37,5%), стрептомицина (32,5%), флоримицина (27,7%) и канамицина. Сравнительно хорошо переносилось лечение этамбуталом (3,4%), рифампицином (5,8%) и ГИНК (7,7%). Все наблюдавшиеся побочные явления авторы разделяли на токсические (58,7% от общего числа), аллергические (32,6%) и сочетанные (8,7%).

Побочные явления аллергического характера наиболее часто возникали при лечении стрептомицином, флоримицином, канамицином и несколько реже — от ГИНК; токсические — от этионамида, протионамида, циклосерина. У трети больных с аллергическими реакциями последние возникали по отношению к 2 и более противотуберкулезным препаратам. Число кожных поражений, которые авторы относят к аллергическим, составляло 33% к общему числу реакций. По наблюдениям Л. П. Фирсовой [78], поражения кожи и слизистых оболочек отмечались у 84,8% больных с аллергическими реакциями на туберкулостатические препараты. Высыпания на коже часто сочетались с повышением температуры и у некоторых больных — с аллергическими поражениями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, суставов, почек, лимфатических узлов, крови. Поражение только кожи и слизистых отмечено у 20,7%. Сроки возникновения осложнений были различными, но 60,6% аллергических реакций возникали в течение первого месяца лечения туберкулостатическими препаратами. У 13,1% больных, ранее хорошо переносивших лечение, побочные реакции возникли в первые дни повторного приема после перерыва. Наиболее часто реакции в форме анафилактического шока, сывороточной болезни, поражения внутренних органов и систем, в частности кроветворной системы, и аллергические поражения кожи наблюдались при лечении стрептомицином. Другие препараты I ряда — гидразиды изоникотиновой кислоты (фтивазид, тубазид, изониазид и др.) и ПАСК побочные явления вызывают

значительно реже. Наиболее широко применяемый препарат ГИНК — изониазид — может вызывать развитие неврита, поражения центральной нервной системы, печени, крови (лейкопения), сердечно-сосудистые нарушения, частота которых колеблется от 0,9 до 4,5% [45].

Поражение кожи от туберкулостатических препаратов может проявляться зудом кожи, крапивницей, отеком Квинке, пятнистопапулезными, кореподобными и экземоподобными сыпями, эритродермией, картиной узелкового васкулита. Высыпания развиваются остро, чаще в первые 2—3 недели лечения, сопровождаются высокой температурой, полиаденитом, лейкопенией, эозинофилией, иногда желтухой гемолитического характера. Возможно развитие пеллагроидного синдрома, который чаще возникает при комбинированном лечении изониазидом и этионамидом или протионамидом [171]). Синдром выражается в развитии недомогания, слабости, тошноты, диареи, эритемы, отека и болезненности кожи лица, тыла кистей, покраснении, отечности и болезненности слизистой полости рта. Пеллагроидный синдром обычно возникает после длительного лечения препаратами ГИНК. Его развитие связывается с возникающей при лечении ГИНК недостаточностью витаминов группы В, особенно никотиновой кислоты, витаминов B_1, B_2, B_6.

Фтивазид и изониазид могут вызывать появление угреподобной сыпи на коже лица, спины и груди.

Имеются наблюдения [59] о возможности развития при лечении препаратами ГИНК синдрома острой красной волчанки, что свидетельствует о потенциальных способностях этих препаратов стимулировать аутоиммунные процессы.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) при лечении туберкулеза вызывает развитие побочных явлений у 13,5% больных (А. С. Мамолат). Преобладают токсические реакции преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень редко наблюдается подавление кроветворения. Сенсибилизирующие свойства у ПАСК выражены умеренно, поэтому число поражений кожи сравнительно невелико. Наблюдаются зуд кожи, крапивница, отек Квинке, экземоподобные и фиксированные высыпания, эритродермия. Могут возникать поражения слизистой оболочки ротовой полости в форме стоматита и глоссита. Сходством химической структуры объясняют-

ся перекрестные аллергические реакции на ПАСК и другие производные салициловой кислоты — аспирин, салициловокислый натрий. Поэтому у больных могут возникать ранние аллергические реакции на ПАСК после первых приемов препарата.

К группе туберкулостатических средств II ряда (резервного) относятся антибиотики — циклосерин, канамицин, виомицин, рифампицин и синтетические средства — этионамид, протионамид, этоксид, этамбутол, тиоацетазон, салютизон, пиризинамид. Побочные явления эта группа препаратов вызывает от 0,9% у больных при лечении этамбуталом и до 72,5% при лечении этионамидом. Из группы туберкулостатических антибиотиков наименьшее число осложнений (у 2% больных) вызывает рифампицин. Циклосерин, канамицин и виомицин могут вызывать осложнения у 20—40% больных. Большинство осложнений имеет токсический характер. Так канамицин, флоримицин вызывают преимущественно вестибулярные нарушения, снижение слуха, циклосерин действует на центральную нервную систему, рифампицин отрицательно влияет на желудочно-кишечный тракт.

Аллергические реакции на туберкулостатические антибиотики наблюдаются значительно реже токсических. Они выражаются в общих реакциях, поражении внутренних органов и систем и поражении кожи и слизистых. Возможно возникновение зуда кожи, острой крапивницы, ангионевротического отека на коже или слизистых, экзематозных, папуловезикулезных и эритемато-сквамозных высыпаний. От рифампицина может развиться тромбоцитопеническая пурпура.

Кожные реакции на химиотерапевтические препараты резервного ряда различны по происхождению. Этамбутал, тиопентазон, салютизон, этоксид могут вызывать развитие обычных экзантем аллергического характера — крапивницы, отека Квинке, шелушащихся розеолезных диссеменированных высыпаний, пурпурозной сыпи, экземоподобного поражения и в исключительных случаях даже синдрома Лайла. Особенностью реакций кожи на этионамид и пиризинамид является возникновение у некоторых больных фотосенсибилизации, фотодермитов, пеллагроидного синдрома и угреподобных высыпаний. Механизм, в первую очередь, связан с возникающим при лечении дефицитом витаминов С, РР и B_6, блокадой

ферментных систем, нарушением окислительно-восстановительных процессов.

Из редких форм кожных поражений, которые наблюдались в процессе терапии туберкулостатическими препаратами, следует отметить багровые атрофические полосы на туловище и бедрах от ГИНК, красного плоского лишая — от ПАСК и кольцевидной гранулемы — от римифона.

Транквилизаторы, производные фенотиазина, антидепрессанты. Лекарства — представители этих групп, иногда объединяемые под названием психотропных препаратов, широко применяются в практике психиатров и невропатологов.

В группу так называемых «малых» транквилизаторов входят: производные пропандиола — мепротан (мепробамат, андаксин), производные амида триметил-оксибензойной кислоты — триоксазин (триметозан), ненасыщенные карбинолы — метилпентоил, производные дифенилметана — гидроксазин (атаракс), амизил, фреквел, производные 1,4-бензодиазепама — элениум (либриум), седуксен, оксазепам, эуноктин, радедорм, мадозепам.

По данным Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарств, осложнения от применения «малых» транквилизаторов в базовых отделениях и клиниках центра в 1974 г. составили примерно 5,9% от зарегистрированных осложнений и побочных явлений. В Швеции с 1965 г. по 1970 г. зарегистрировано 13 случаев тяжелых реакций на психотропные препараты (исключая фенотиазины), 9 из них закончились летальным исходом. Следует подчеркнуть, что регистрировались осложнения, которые наблюдались в лечебных учреждениях, большая же часть используемых транквилизаторов (по Böttiger и соавт.— до 90—95%) приходится на амбулаторных больных.

По мнению А. М. Дадашьяна [23], наибольшее число осложнений от транквилизаторов составляют различные аллергические реакции общего характера (анафилактоидные реакции) поражения внутренних органов и систем, кожного покрова и слизистых оболочек. Наблюдения И. Темкова и К. Кирова [73] показывают, что аллергические поражения при употреблении транквилизаторов возникают у 1—2% больных и проявляются зудом, разлитыми эритемами, диссеменированными коревидными,

скарлатиноформными и геморрагическими высыпаниями, крапивницей, ангионевротическим отеком Квинке, угреподобной сыпью. Возможно обострение хронической и острой системной волчанки, трансформация хронической красной волчанки в острую, появление пурпурозных высыпаний в результате повреждения сосудистых стенок или тромбоцитопении, фотоаллергических реакций, пигментаций [141]. Поражения кожи аллергического генеза возникают чаще в начале терапии и более обычны для мепробамата, андаксина и бензодиазепинов. Наблюдалось сочетание кожных высыпаний распространенного характера с повышением температуры тела, а также с полиаденитом, ревматоидными поражениями суставов и миалгиями. В результате вегетативных нарушений, вызываемых транквилизаторами, могут развиваться уменьшение потоотделения, гипосаливация, сухость слизистой оболочки ротовой полости. В результате продолжительного приема даже небольших доз транквилизаторов помимо сухости слизистой могут нарушаться вкусовые ощущения, возникать парастезии в виде покалывания в области десен и нёба, иногда появляются эрозии, язвы, глоссит, гингивит, расшатываются зубы.

Мы наблюдали 10 больных с распространенными высыпаниями, возникшими после приема триоксазина, элениума, мепробамата, андаксина. Реакция на медикамент проявлялась у 3 больных возникновением острой крапивницы, у 3 — диссеменированными эритемато-сквамозными высыпаниями типа розового лишая и корептодобного характера. У 2 больных аллергическая реакция на элениум протекала по типу фиксированной эритемы. У 1 больного реакция имела характер эритемы 9-го дня с покраснением лица, немногочисленными, но крупными и склонными к слиянию эритематозными очагами на туловище, повышением температуры. Поражение после андаксина имело все симптомы болезни Шонлейна — Геноха: пурпура, болезненность и припухание суставов, боли в животе. У 3 больных наряду с поражением кожи была поражена слизистая рта.

За последние 10—20 лет при лечении шизофрении и некоторых других психических заболеваний чрезвычайно широко применяются алифатические, пиперазиновые и бутирофеноновые производные фенотиазина — аминазин, пропазин, хлорпромазин, тиоридазин, перфеназин, мепа-

зин, стелазин, метеразин, френолон, галоперидол, трипперидол.

Ippen [141] различает три основных вида поражений от производных фенотиазина: 1) диссеменированные высыпания уртикарного, пятнисто-узелкового и геморрагического характера, возникающие при пероральном и парентеральном введении препаратов; 2) дерматиты, связанные с фотосенсибилизацией; 3) контактные дерматиты, наблюдающиеся у лиц медицинского персонала психиатрических больниц и занятых в фармацевтическом производстве.

Тяжелые формы реакций I группы могут также проявляться в виде эксфолиативной эритродермии, синдромов Лайла и Стивенса — Джонсона.

II группа кожных осложнений от производных фенотиазина связана с развитием фотосенсибилизации и нарушений пигментации. Характерным для длительной терапии фенотиазинами является пеллагроидный синдром [24, 141]. Ведущее значение в развитии фотодермита и пеллагроидного синдрома имеют фотосенсибилизирующие свойства фенотиазинов, связаные с особенностями их химической структуры, и возникающий при лечении дефицит витаминов группы В, особенно никотиновой кислоты, рибофлавина и витамина B_6.

При длительном лечении фенотиазиновыми препаратами нередко возникает диффузный меланоз кожи. При так называемом кожно-глазном синдроме наблюдаются одновременно помутнение хрусталика стекловидного тела глаза, пигментная ретинопатия и интенсивная пигментация открытых участков кожи. Развитие усиленной меланиновой пигментации является следствием связанных с приемом фенотиазинов эндокринно-обменных и нервных нарушений [133] и фотосенсибилизации.

Greiner [129] наблюдал 36 больных шизофренией женщин с выраженным диффузным меланозом кожи и роговицы. Поражение возникло при 3-летнем применении аминазина и тиоридазина в дозах соответственно 1000—2000 мг и 600—900 мг в день. После отмены препаратов или замены их фенотиазинами другой группы, назначения диеты с низким содержанием солей меди и проведения пеницилламинотерапии отмечена нормализация окраски кожи у 24 больных из 36.

Побочные явления и осложения от антидепрессан-

тов — ипразида, фенипразида, трансамина, паргиллина и других изучены недостаточно. Аллергические поражения внутрених органов и систем чаще вызываются трициклическими антидепрессантами [148]. Реакции со стороны кожи проявляются преимущественно крапивницей, отеком Квинке, мелкопятнистыми кореподобными высыпаниями, разлитыми эритемами, зудом кожи. Часто возникают стоматит и глоссит. По данным Bikadorow и Kanowski [103], имипрамин чаще вызывает токсидермии эритематозно-сквамозного характера и фотодермиты, особенно у женщин. У 23% больных имипрамин вызывал сухость во рту в результате снижения слюноотделения. Более 17% больных указывали на усиленную потливость. На 2—3-м месяцах лечения трициклическими антидепрессантами наблюдались случаи развития агранулоцитоза с гангренозно-некротическим поражением миндалин. После применения амитриптилина и мелипромина отмечено [148] развитие геморрагической пурпуры.

Синтетические антималярийные препараты. Хинин. Поражения кожи от хинина и его дериватов известны клиницистам более 150 лет. Наблюдаются они довольно часто и могут проявляться в самых разнообразных клинических формах. С. И. Кедров [32] наиболее обычной формой высыпаний от хинина считает скарлатиноподобную токсидермию. Она начинается с фолликулярной мелкопятнистой сыпи карминно-красного цвета, поражающей вначале кожу лица, затем шеи, верхней части туловища. В дальнейшем сыпь распространяется на остальные участки туловища и сгибательные поверхности верхних и нижних конечностей, сливается. Гиперемия и отек развиваются на слизистой рта. Поражение кожи развивается в ранние сроки даже после приема минимальных доз хинина, сопровождается сильным ознобом, головной болью, рвотой, высокой температурой. Кроме скарлатиноподобной сыпи может возникать сливная крупноочаговая эритема и эритродермия. Токсидермия нередко проявляется острой крапивницей или отеками Квинке, которые протекают тяжело, часто возникают на слизистой рта и верхних дыхательных путей и сопровождаются общей анафилактоидной реакцией, а также высыпаниями экзематозного типа. Значительно реже наблюдается возникновение от хинина геморрагических, пузырных и фиксированных высыпаний. Интенсив-

ный зуд кожи может быть единственным симптомом повышенной чувствительности к хинину, предшествовать развитию кожных высыпаний или сопровождать их. Токсидермия от хинина может возникать при употреблении противозачаточных шариков с хинином или его дериватами. В этом случае наряду с распространенной сыпью в области наружных гениталий женщины отмечаются явления резкого эритематозно-буллезного дерматита.

Мы наблюдали 3 больных с токсидермиями от хинина после инъекций биохинола. У 2 больных токсидермия имела клиническую картину скарлатиноподобной и фиксированной эритемы. У 1 больного, 32 лет, лечившегося по поводу вторичного сифилиса, поражение кожи возникло после первой инъекции биохинола в дозе 1 мл. Через 8 ч после внутримышечного введения биохинола у больного повысилась температура до 38,8°, появились боли в суставах, отек, гиперемия и петехиальная сыпь на лице и шее. На следующий день без ведома врача больному было введено внутримышечно 2 мл биохинола. Через несколько минут после инъекции больной почувствовал слабость, головокружение, одышку, сердцебиение. После проведения всего комплекса противошоковых мероприятий состояние больного улучшилось, но сохранялась повышенная температура (40,2°), боли в суставах, мышцах. Отек и гиперемия усилились, захватили кожу туловища и конечностей. Появились многочисленные петехии, пузырьки и крупные пузыри с серозно-геморрагическим содержимым. Инъекции биохинола прекращены, назначены преднизолон по 30 мг в день, антигистаминные препараты, вливания раствора тиосульфата натрия. Через несколько дней высыпания начали разрешаться. Инъекции пенициллина больной получал на протяжении всей реакции. В дальнейшем больной хорошо переносил инъекции бисмоверола. Кожная проба с йодистым калием была отрицательной. Таким образом, причиной развития буллезно-геморрагического поражения кожи, сопровождавшегося анафилактоидной реакцией, был хинин, входящий в состав биохинола.

Характерной особенностью хинина и его дериватов является наличие хинонового кольца в основе структуры. Наличием кольца объясняются высокие сенсибилизирующие свойства хинина и его дериватов, а также групповые аллергические реакции, например к хинину и хинозолу [28]. Сенсибилизация к хинину имеет стойкий характер и может сохраняться до 15 лет.

По сравнению с хинином синтетические противомалярийные препараты вызывают поражения кожи значительно реже. Из 237 больных с различными заболеваниями (красная волчанка, красный плоский лишай и другие), которые получали акрихин, резохин, делагил,

хлорохинсульфат, плаквенил, кожные высыпания аллергической природы наблюдались у 2 больных.

Обычными формами реакции со стороны кожи на синтетические противомалярийные средства являются зуд и сухость кожи, мелкопятнистые эритематозные высыпания кореподобного характера, пятнисто-папулезные и геморрагические сыпи. Иногда наблюдаются крапивница и отек Квинке. Редкой формой от противомалярийных синтетических препаратов (атебрина) являются лихеноидные высыпания, клинически и гистологически неотличимые от красного плоского лишая. Имеются описания медикаментозной сыпи в форме диссеменированных фолликулярных конических узелков [137].

У некоторых больных применение противомалярийных препаратов может вызвать развитие острой порфирии [39, 59]. Возникновение фотосенсибилизации при лечении противомалярийными препаратами связано, по-видимому, с токсическим действием на печень и нарушением порфиринового обмена.

При длительном приеме синтетических противомалярийных препаратов наблюдались нарушения пигментации кожи. Они выражались развитием меланодермии или ограниченных гиперпигментаций на голенях, твердом нёбе, под языком, на лице. Окраска кожи была от серой до сипюшно-черной [189]. При гистологическом исследовании в коже обнаруживались скопления меланина и гемосидерина. Иногда возникает очаговая депигментация волос на голове [137].

Ippeп [141] наблюдал во время терапии хлорохинсульфатом развитие кольцевидной центробежной эритемы.

Витамины. По данным базовых учреждений Всесоюзного центра, число осложнений от витаминов в 1974 г. составляло 5,2% от общего числа осложнений.

По нашим данным, из 582 больных с поражением кожи и слизистых оболочек медикаментозной природы у 3,6% причиной развития поражений явились витамины, особенно группы В. В отдельных случаях реакция на витамины может проявиться анафилактическим шоком и заканчиваться летально.

Наиболее часто вызывают развитие осложнений тиамин и его активированная форма — кокарбоксилаза. Преобладают осложнения аллергического характера, что связано с наличием в структуре витамина B_1 пиримиди-

нового кольца и аминогруппы. Применение витамина B_1 может сопровождаться развитием анафилактического шока, обострением бронхиальной астмы, крапивницей, отеками Квинке. У больных, страдающих экземой, нейродермитом, крапивницей, мы нередко наблюдали обострение заболеваний, усиление зуда, развитие экссудации. Одной из частых форм реакции на витамин B_1 является развитие диссеминированной папуло-везикулезной сыпи экзематозного характера. На коже ладоней и подошв возникают дисгидротические высыпания. Экзематозные и дисгидротические проявления чаще наблюдались у больных микозами стоп или с аллергическими заболеваниями в анамнезе. Редкими формами проявлений повышенной чувствительности являются токсидермии буллезного, кореподобного характера, типа розового лишая и красного плоского лишая.

Рибофлавин (витамин B_2) вызывает развитие осложнений реже. Проявляются осложнения зудом кожи, крапивницей, отеком Квинке, отеком и эритемой кожи лица и шеи. Из других витаминов группы В описаны осложнения от витаминов B_6, B_{12}, фолиевой и никотиновой кислот. Обычные проявления сенсибилизации — зуд кожи, крапивница, отек Квинке. Реже наблюдаются распространенные папуло-везикулезные и пятнистые высыпания, разлитые эритемы. При подкожном или внутривенном введении витаминов группы В возможно развитие тяжелой анафилактической реакции. Введение больших доз витамина B_{12} может сопровождаться высыпанием на лице угреподобных, иногда пустулизирующихся элементов. От больших доз никотиновой кислоты наблюдали [59] развитие в крупных складках кожи (подмышечных, паховых) бородавчатых разрастаний и интенсивной пигментации.

Поражения от обычных терапевтических доз витамина А (до 150 тыс. ед в сутки) возникают крайне редко. При гипервитаминозе А, когда в организм человека вводятся дозы витамина А, в 5—10 раз превышающие лечебные, развиваются сухость кожи, фолликулярный гиперкератоз, петехиальная сыпь, глоссит, выпадение волос и дистрофия ногтевых пластинок.

Лечение витамином $Д_2$ иногда сопровождается зудом кожи, крапивницей, псориазиформными и мелкоузелковыми высыпаниями. Во время приема витамина Е мы на-

блюдали крапивницу, экзематозные, папуло-везикулезные и пузырные высыпания, но возникают они редко.

Антикоагулянты. Производные кумарина, гепарин, фенилин, пелентан и другие средства, тормозящие свертываемость крови, могут вызывать побочные явления специфического фармакологического характера и осложнения аллергической природы. Побочные явления I группы связаны преимущественно со снижением протромбина [151, 179] и проявляются геморрагическими сыпями — пурпурой, петехиями, иногда некротическими инфарктами. Возникновению этих сыпей способствуют недостаточность витаминов А и С и другие факторы, ослабляющие сосудистые стенки. Аллергические реакции чаще выражаются зудом кожи и крапивницей. Могут возникать и геморрагические проявления, но уже в результате аллергического повреждения эндотелия или угнетения тромбоцитопоэза.

Антиаритмические средства. Побочное действие хинидина, новокаинамида и дифенина проявляется преимущественно нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, токсическими влияниями на сердце и аллергическими реакциями со стороны кожи. В литературе вопрос об аллергических и других поражениях кожного покрова от антиаритмических средств почти не освещен, но, основываясь на химическом строении этих препаратов, можно предполагать наличие у них высоких сенсибилизирующих свойств. Мы наблюдали возникновение у больных, принимающих хинидин и новокаинамид, зуда, крапивницы и папуло-везикулезных высыпаний. При лечении прокаинамидом [107] развивался синдром системной красной волчанки.

А. П. Чечень [86] при длительном приеме дифенина наблюдал почти у всех больных, но в более резкой форме у детей, развитие сначала катарального, а затем и гиперпластического гингивита, причем в патологический процесс вовлекаются периодонт и альвеолярный край челюсти.

Цитостатические средства. Противоопухолевые антибиотики — блеомицин, рубомицин, оливомицин, хризомалин, применяемые для лечения злокачественных опухолей, лейкозов, лимфогрануломатоза и ретикулезов, дают большое число побочных явлений. Это объясняется высокой токсичностью препаратов, а также

длительным применением больших доз. А. В. Хлебнов и А. С. Рабен [83] при лечении блеомицином 123 больных раком кожи, слизистых оболочек и лимфогрануломатозом отметили развитие побочных явлений у 80%. В 46% превалировало поражение кожи и слизистых: токсидермии экзематозного, пятнисто-узелкового и лихеноидного характера, выпадение волос вплоть до тотального, очаговые гиперкератотические бляшки, буро-фиолетовая пигментация, эрозивно-язвенный стоматит, конъюнктивит. При сочетанной терапии больных лейкозами винкристином, метотрексатом, 6-меркаптоурином, циклофосфаном и преднизолоном число осложнений увеличивается до 100% [83]. Значительную часть поражений кожи и слизистых составляют проявления токсического характера — кровоизлияния на коже и слизистых, некрозы слизистой рта и глотки, выпадение волос. Kiefer [144] наблюдал от блеомицина помимо указанных проявлений отеки и гиперпигментацию слизистой оболочки рта, поседение волос, ониходистрофию, стойкую эритему пальцев и стоп, утолщение кожи, отеки суставов. При лечении аминоптерином и метотрексатом в течение нескольких недель число осложнений сравнительно невелико. Может возникнуть зуд кожи, крапивница, эритродермия. Более длительное лечение (до нескольких месяцев) сопровождается значительным увеличением количества осложнений, преимущественно токсического или токсико-аллергического характера. Наблюдаются выпадение волос, дистрофические поражения ногтевых пластинок и замедление их роста, геморрагические высыпания, язвенный стоматит, пятнистые и диффузные пигментации наряду с лейкопенией, тромбоцитопенией, язвой желудка, поражением печени, нарушениями сперматогенеза и менструального цикла.

Мы применяли аминоптерин и метотрексат для лечения более 180 больных тяжелыми формами псориаза. Метотрексат назначали 7—10-дневными циклами по 5 мг в день или ударными дозами по 30—40 мг 1 раз в 10 дней и лечение продолжали от 3 до 12 недель. Побочные явления и осложнения развились у 42,2%, но лишь у 3,9% они проявились поражением кожи и слизистой оболочки рта. Из 7 человек, у которых наблюдалась реакция на лечение со стороны кожи, только у 2 она имела аллергический характер (зуд, крапивница).

Циклофосфан, 6-меркептопурин, фотрин, имфопуран,

азатиоприн, проспидин также дают реакции преимущественно общетоксического характера. Аллергические реакции кожи проявляются крапивницей, зудом, редко другими формами. Выпадение волос, нарушение роста ногтей, пигментации, геморрагические проявления, некрозы слизистых возникают скорее по токсическому или вторичному механизму, например, как тромбоцитопеническая пурпура.

Снотворные средства. Побочные явления и осложнения наиболее полно изучены от производных барбитуровой кислоты — мединала, люминала, веронала, барбамила, гексобарбитала, тиобутала и других. Барбитураты в терапевтических дозах не обладают первичнотоксическим действием на кожу, а наблюдаемые иногда поражения, чаще от люминала и веронала, имеют аллергический характер [160]. Наблюдаются уртикарные, скарлатиноподобные и коревидные сыпи; последние 2 формы могут сочетаться с крапивницей. В случаях продолжения приема препаратов при развившихся признаках повышенной чувствительности скарлатиноподобное высыпание может трансформироваться в эритродермию. При всей полиморфности кожных проявлений от снотворных средств сравнительно характерным являются пемфигоидные высыпания, поражения типа многоформной экссудативной эритемы и фиксированной эритемы в пузырном варианте. Чаще немногочисленные очаги фиксированной эритемы развиваются в окружности гениталий. Редкими формами реакции на барбитураты являются геморрагический капилляротоксикоз и узловатый некротический васкулит. При пузырных формах реакции — пемфигоидной, типа экссудативной и фиксированной эритемы — часто поражаются слизистая рта, конъюнктива, уретра. У 2 больных мы наблюдали от люминала развитие синдрома Стивенса — Джонсона.

Сроки развития сенсибилизации к барбитуратам нерегулярные, чаще составляют 6—14 дней. Возможны высыпания и через 1—2 недели после окончания приема. Повышенная чувствительность к барбитуратам носит стойкий характер, и рецидив может возникнуть через 5—6 лет. При исследовании теста Шелли (реакция дегрануляции базофилов) у больных с токсидермиями от барбитуратов мы отмечали перекрестную сенсибилизацию к пиразолоновым производным.

Однократный прием большой дозы барбитуратов (2—4 г) кроме общетоксических явлений и коматозного состояния нередко сопровождается возникновением пузырей с кровянистым содержимым, некрозов и язв. Чаще эти проявления локализуются на дистальных отделах конечностей. Пузыри развиваются в течение 24 ч после принятия снотворных. Bureay (1971) наблюдал возникновение подобных явлений у 4—40% пораженных.

Препараты йода и брома. Рентгеноконтрастные йодсодержащие средства. И. В. Шуцкий разделяет проявления йодизма на 4 группы: 1) общие явления — повышение температуры, головные боли, боли в животе, понос; 2) поражения слизистых и серозных оболочек — конъюнктивит, ринит, трахеит, бронхит; 3) поражения кожи — пятнистые, папулезные, уртикарные, вариолиформные, угреподобные, буллезные, эксфолиативно-эритродермические высыпания, ангионевротический отек, высыпания типа многоформной, узловатой и фиксированной эритемы, йододерма в ее туберозном, туберозно-буллезном и туберозно-вегетирующем вариантах; 4) регионарный лимфаденит, полиаденит, гематологические проявления повышенной чувствительности.

Следует отметить, что реакция на йодсодержащие препараты, в частности рентгеноконтрастные средства, может выражаться и анафилактическим шоком. Побочные реакции и осложнения от препаратов брома (бромистого натрия, калия, аммония) близки по своему характеру и механизму к осложнениям от йода. От бромсодержащих производных мочевины (бромурала, адалина и бромистой камфоры) поражения кожи наблюдаются крайне редко. Описаны зуд кожи, крапивница, угреподобные и пурпурозные высыпания, гемосидероз.

Большинство перечисленных выше поражений кожи имеет аллергический характер. Одно из наиболее частых проявлений непереносимости — йодистые и бромистые угри, а также поражение слизистых не могут однозначно рассматриваться как аллергические. Они чаще возникают после более или менее длительного приема препаратов, могут исчезнуть при снижении дозы, не всегда возобновляются при повторном приеме. В их возникновении, по-видимому, кроме фактора повышенной чувствительности имеют определенное значение токсическое (раздражающее) действие галоидов на слизистые оболочки

и железистый аппарат, кумуляция, провокация инфекции сально-волосяных комплексов и другие, мало изученные влияния.

Новокаин. Новокаин и его производные — дикаин, бенкаин, анестезин и другие широко применяются в хирургической практике, офтальмологии, дерматологии. Частота возникновения дерматитов и экзем у врачей, медицинских сестер, работников аптек и других лиц, часто контактирующих с новокаином, свидетельствует о его высоких сенсибилизирующих свойствах. Аллергические свойства новокаина связаны преимущественно с наличием аминогруппы в параположении у бензольного кольца [28]. Мы наблюдали 12 больных с реакциями на новокаин. У 2 больных развился анафилактический шок после введения пенициллина на растворе новокаина. Последующие инъекции пенициллина, растворенного на стерильном физиологическом растворе, больные переносили хорошо. Переход на инъекции бициллина III, в состав которого входит новокаиновая соль бензилпенициллина, вновь вызвал тяжелую аллергическую реакцию в форме распространенной крапивницы и анафилактоидного состояния. Кожные проявления к новокаину выражались в возникновении резкого зуда кожи, крапивницы, ангионевротического отека, экземоподобных высыпаний, тромбоцитопенической пурпуры. Поражения протекали упорно, сопровождались повышением температуры, эозинофилией крови, астматическим состоянием.

Сенсибилизация к новокаину сохраняется многие годы, часто имеет групповой и перекрестный характер по отношению к близким по химической структуре медикаментам — производным парафенилендиамина, анестезину, сульфаниламидным препаратам. Поскольку реакции на новокаин часто протекают тяжело, поэтому использование этого препарата для других целей, кроме местной анестезии, совершенно нецелесообразно. Как отмечают многие авторы [28, 68], повышенная чувствительность к новокаину особенно легко развивается на уже имеющемся аллергическом фоне.

Антигистаминные препараты. Все антигистаминные препараты — димедрол, диазолин, супрастин, пипольфен, дипразин, перновин и другие — по своему действию относятся к антиаллергическим и особенно эффективны при реакциях немедленного типа, происхо-

дящих с выделением гистамина. Парадокс заключается в том, что антигистаминные препараты, особенно производные фенотиазина, как и другие химические соединения, у некоторых больных сами могут вызывать токсические или аллергические реакции, причем число сообщений о таковых все увеличивается. От пипольфена, супрастина, димедрола наблюдаются зуд кожи, крапивница, ангионевротический отек, геморрагические и экзематозные высыпания. Фенерган вызывает фотосенсибилизацию.

При наружном применении в форме растворов, мазей, паст антигистаминные препараты оказывают выраженное противозудное действие, но быстро вызывают сенсибилизацию кожи и развитие контактного дерматита.

Глюкокортикоидные гормоны и АКТГ. Количество осложнений и побочных явлений при лечении преднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном и другими подобными препаратами зависит от величины суточных доз и длительности лечения. При небольшой длительности лечения — до 2—3 недель малыми и средними дозами глюкокортикоидных препаратов (до 30—40 мг преднизолона в сутки) осложнения практически не возникают. Длительное, многомесячное применение этих препаратов при лечении вульгарной пузырчатки, системной красной волчанки, дерматомиозита приводит к развитию большого числа осложнений и побочных явлений. Уже через несколько недель интенсивной терапии почти у всех больных возникает кушингоидность — округляется и становится багрово-красным лицо, возникают жировые отложения в верхней части туловища, на спине. Кожа лица истончается, выглядит натянутой и гладкой. На лице и туловище могут появляться синюшно-розовые узелковые угреподобные высыпания. У женщин иногда развивается гирсутизм — рост волос на верхней губе, подбородке, щеках, предплечьях и голенях. Наблюдается возникновение атрофических полос на коже верхней части бедер, ягодиц, передне-боковых поверхностях туловища. Лечение большими дозами глюкокортикоидов иногда осложняется пиодермитами и кандидомикозом. На различных этапах лечения могут развиваться осложнения аллергической или смешанной природы: крапивница, отек Квинке, пятнисто-папулезные, экземоподобные и геморрагические высыпания. По сравнению с другими лекарственными препаратами возникновение аллергиче-

ских высыпаний от глюкокортикоидов происходит крайне редко. Подавляющее большинство кожных и органных реакций и нарушений от глюкокортикоидов возникает как прямой или опосредованный результат специфического фармакологического действия препаратов.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) является стимулирующим корковый слой надпочечников гормоном полипептидного состава. Как полагают [59], побочные реакции при введении АКТГ могут вызываться и самим гормоном и белковыми примесями. Значительная часть побочных явлений связана с гиперкортицизмом, индуцируемым АКТГ, и по клиническим проявлениям не отличается от реакций на введение глюкокортикоидов. Осложнения аллергического характера — анафилактический шок, сывороточная болезнь, крапивница, отек Квинке, везикулезные, папуло-везикулезные, пятнисто-сквамозные и геморрагические высыпания — наблюдаются сравнительно часто, особенно у аллергизированных больных. Мы наблюдали от АКТГ обострения экземы, нейродермита, крапивницы, системной красной волчанки.

Инсулин и синтетические гипогликемические средства. Поражения кожи от инсулина иногда являются комбинированным следствием нарушения углеводного обмена и действия самого инсулина. Антидиабетическая диета с преобладанием масла и овощей может вести к развитию ксантодермии — охряно-желтой окраски всей кожи или преимущественно ладоней и подошв. На месте инъекций инсулина иногда возникает стойкая эритема, которая рассматривается как проявление повышенной чувствительности к инсулину или консервантам. У некоторых больных на местах постоянных инъекций образуются инфильтраты с последующим рубцеванием. Длительная инсулинотерапия вызывает стойкие отеки лица, конечностей, общее ожирение, гипертрофическую (по типу липоматоза) или атрофическую формы ограниченной липоидодистрофии. Атрофические и дистрофические процессы подкожной жировой клетчатки чаще развиваются на бедрах и ягодицах [111].

Симптомы общей непереносимости инсулина обычно развиваются через несколько месяцев после лечения и могут проявляться зудом кожи, рецидивирующей крапивницей, скарлатиноподобными, коревидными, эритемато-везикулезными и эритемато-сквамозными высыпаниями

острого характера, эритродермией, пурпурой, в том числе и тромбоцитопенической.

Побочные реакции и осложнения от сульфаниламидных антидиабетических средств (букарбон, бутамид, цикламид, хлорпропамид) близки по клиническим проявлениям к реакциям от антибактериальных сульфаниламидов. Препараты малотоксичны, однако у некоторых больных может возникать головная боль, диспептические расстройства, холестатическая желтуха (от хлорпропамида), лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Поражения кожи от антидиабетических сульфаниламидов имеют аллергический характер и проявляются крапивницей, экзематозными, везикулезными и буллезными сыпями, узловатой и экссудативной эритемой, фиксированными высыпаниями и пурпурой на фоне тромбоцитопении. Длительный прием препаратов вызывает фотосенсибилизацию.

Пероральные контрацептивные средства. По данным Prenen и соавторов, в 1970 г. во всем мире примерно 20 млн. женщин пользовались гормональными противозачаточными средствами в форме таблеток для перорального применения («Инфекундин» «Бисекурин», «Континуин» и др.). В состав подобных противозачаточных средств обычно входят производные нортестостерона (норэтинодрел, норэтистерон), прогестерона (хлормадинон, медроксипрогестерон), эстрадиола в различных сочетаниях. Наиболее часто применяется комбинация норэтинодрела и этинил-эстрадиола. Гормональные противозачаточные средства обычно применяются циклически (длительность цикла составляет 20—21 день) на протяжении многих месяцев и лет, что приводит к возникновению у женщин значительного числа серьезных побочных явлений. Прием препаратов сопровождается увелечением количества сывороточных липидов, дефицитом фолиевой и аскорбиновой кислот, витаминов B_6, B_{12}, анемией, снижением функций щитовидной железы. Часто развиваются тромбоэмболическое состояние, диабет, гипертония, нервные и психические нарушения, осложнения со стороны кожи. Последние различны по клинической картине и механизму развития. К реакциям аллергического характера относятся: хроническая крапивница, рецидивирующий отек Квинке, узловатая эритема, зудящая сыпь пятнисто-уртикарного и псориазиформного ха-

рактера. Нередко развивается неравномерная пигментация типа хлоазмы беременных. Prenen с соавторами [168] наблюдал развитие хлоазмы у 8% женщин, пользующихся гормональными контрацептиками. Среди женщин контрольной группы частота аналогичных нарушений пигментации составляла 0,75%. Многие авторы [59, 127, 141] отмечают возникновение от гормональных противозачаточных средств фотосенсибилизации, полиморфных фотодерматозов и поздней кожной порфирии. Эти осложнения наиболее характерны для эстрогенных контрацептиков в силу их выраженного гепатотоксического действия. От приема противозачаточных средств, содержащих производные тестостерона и прогестерона (хлормадинон), наблюдается развитие гирсутизма и алопеции, а также угревая сыпь. Напротив, противозачаточные средства с эстрогенами улучшают рост волос на голове и нормализуют салоотделение.

ДИАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТОКСИДЕРМИЙ

Для подтверждения предположения об аллергическом характере процесса большое значение имеет подробный аллергологический анамнез. Следует тщательно выяснить, не было ли у больного ранее признаков лекарственной непереносимости при употреблении «подозреваемого» медикамента, сходных с ним по химической структуре или других лекарств. Наличие в анамнезе у больного аллергических заболеваний — крапивницы, сенной лихорадки, бронхиальной астмы, нейродермита, экземы и других — служит подтверждением предположения об аллергическом характере осложнения. Следует учитывать величину разовых и суточных доз медикамента. Аллергические реакции могут возникать от минимальных доз медикамента. Диагностическая ценность эффекта отмены медикамента является относительной. В большинстве случаев осложнения возникают при одновременном приеме нескольких лекарств, и поэтому приходится отменять все лекарства; вопрос об истинной причине реакции остается открытым. Для этиологической диагностики медикаментозной аллергии используется большое число специ-

фических и неспецифических тестов, часть из которых может быть использована в широкой практике.

Кожные пробы — аппликационные, капельные, скарификационные и внутрикожные. С целью предупреждения интенсивных общих реакций анафилактического характера кожные пробы проводятся в определенной последовательности. Вначале исследуются аппликационная («лоскутная») или капельная пробы с минимальной концентрацией препарата.

Аппликационная проба. Для проведения аппликационной пробы на предварительно продезинфицированный спиртом или смесью спирта с эфиром участок здоровой кожи, например внутренней поверхности предплечья, накладывают несколько слоев марли в форме квадрата, размером 1×1 см или $1,5\times1,5$ см, смоченных раствором исследуемого лекарственного вещества. Кусочек марли с лекарственным веществом покрывают пленкой целлофана или компрессной бумагой и закрепляют на коже полосками липкого пластыря. Результаты пробы учитывают через 10—20 мин (реакция немедленного типа), 24 и 48 ч (реакция замедленного типа). Положительная реакция выражается в возникновении гиперемии, гиперемии и инфильтрации, отека и гиперемии, отека и везикуляции. При высокой степени сенсибилизации резко положительная реакция может сопровождаться развитием по всей зоне отека и гиперемии крупного пузыря или даже некроза. Возможна одновременная постановка аппликационной пробы с несколькими медикаментами.

Капельная проба. Является вариантом аппликационной пробы. На здоровый участок кожи наносят 1—2 капли раствора исследуемого вещества в спирте или физиологическом растворе (например, пенициллин, стрептомицин) и дают расствору высохнуть. Результаты читают через несколько часов. Капельная проба может быть использована при очень высокой чувствительности к пенициллину. На внутреннюю поверхность предплечья наносят каплю раствора пенициллина (20—50 тыс. ед/мл) и удаляют ее через 2—3 мин или немедленно при появлении зуда, гиперемии и отека [41]. Технически выполнить аппликационную и капельную пробы нетрудно. Сравнительно мала опасность общей реакции, однако чувствительность проб при медикаментозных токсидер-

миях недостаточна. При наличии у больных заведомой сенсибилизации к медикаментам положительные результаты проб не превышают 40—50% [9, 113].

Скарификационная проба. Принцип скарификационных проб заключается в том, что растворы тестируемых препаратов наносят на скарифицированную кожу или скарификацию проводят через каплю нанесенного на кожу раствора. Б. Альперн [3] предлагает наносить на скарификацию каплю 0,1N. раствора щелочи, а затем лекарственное вещество в форме порошка. Реакция немедленного типа развивается через 1—20 мин и проявляется возникновением зуда, гиперемией и отеком. Иногда возникает уртикарный элемент с псевдоподиями, занимающий площадь до 4—5 см². При высокой степени чувствительности уртикарные элементы могут появляться вокруг основного и на отдаленных участках кожи. У некоторых больных наблюдается распространенный зуд кожи и общая реакция, поэтому скарификационная проба может проводиться только при отрицательных капельной или аппликационной пробах. По мнению Ю. П. Бородина и других исследователей, скарификационные пробы являются более чувствительными. чем капельная или аппликационная.

Внутрикожная проба. Для проведения пробы строго внутрикожно вводят 0,02—0,05 мл стерильного раствора лекарственного вещества. Проба широко используется для определения чувствительности к пенициллину, стрептомицину, новокаину и другим растворимым медикаментам. Количество лекарственного вещества, используемое для внутрикожной пробы, должно быть минимальным. Так, для ориентировочного определения чувствительности к антибиотикам у больных гонореей и сифилисом вводят не более 2000—3000 ед. препарата. У больных с подозрением на лекарственную непереносимость количество пенициллина не должно превышать нескольких единиц, причем внутрикожную пробу проводят только при отрицательной аппликационной. Ю. П. Бородин [14], Saurat [177] и другие считают внутрикожные пробы высоко чувствительными, но опасными ввиду возможности развития тяжелой общей аллергической реакции.

При изучении кожных проб со стрептомицином, тубазидом и ПАСК А. В. Батуро [9] установила, что аппликационные и скарификационные пробы в диагностике аллер-

гии к противотуберкулезным препаратам малочувствительны и приобретают большее значение в диагностике аллергии, связанной с контактным путем сенсибилизации. Наиболее чувствительными, особенно для диагностики аллергии замедленного типа, оказались внутрикожные пробы. Аллергические реакции замедленного типа при внутрикожном тестировании на стрептомицин наблюдались у 64,6% больных, на ПАСК — у 38,8% больных, на тубазид — у 25% больных с клиническими признаками сенсибилизации к этим препаратам.

Давая общую характеристику кожным пробам, следует отметить, что, несмотря на сравнительную простоту, они имеют ограниченное применение в этиологической диагностике медикаментозных токсидермий. Пробы противопоказано исследовать в активный период кожного поражения. Результаты кожных проб в значительной степени зависят от методики их проведения, концентрации медикаментов и их характера. Помимо истинных реакций могут возникать как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные. Специфичность сравнительно безопасных проб — аппликационных и капельных — недостаточна. Скарификационная и внутрикожная пробы обладают сравнительно высокой чувствительностью и специфичностью, но опасны. Поэтому понятно стремление врачей получить такие методы диагностики аллергических реакций, которые позволили бы установить характер медикаментов без вреда для больных. Подобными методами являются иммунологические, позволяющие in vitro устанавливать наличие в организме больного специфических антител. Из большого числа методов, которые используются для диагностики лекарственной аллергии, следует указать на реакции дегрануляции базофилов (тест Шелли), агломерации и альтерации лейкоцитов, показатель повреждения нейтрофилов, пассивной гемоагглютинации, бласттрансформации лимфоцитов, реакцию Уанье.

Реакция дегрануляции базофилов. В 1962 г. Shelley установил феномен дегрануляции базофилов больных в присутствии специфических антигенов (аллергенов) и предложил использовать этот феномен для диагностики медикаментозной аллергии. Первоначально Shelley использовал базофилы исследуемых лиц, но затем было установлено,что комплекс антиген-антите-

ло может вызывать характерные изменения базофильных лейкоцитов любого донора — здорового человека или животного.

Нами проведены исследования реакции дегрануляции базофилов у 165 больных различными формами медикаментозных токсидермий, возникших в результате применения антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин), сульфаниламидных препаратов, производных пиразолона и некоторых других медикаментов. Реакцию проводили по обычной методике с использованием сывороток больных, базофилов кролика и растворов исследуемых медикаментов в физиологическом растворе или изотоническом фосфатном буфере в концентрациях 1 : 100 и 1 : 200 при pH 7,2. Реакцию оценивали после 15-минутной инкубации в термостате при +37°. При обнаружении 50% и более дегранулировавших базофилов из общего числа подсчитанных реакцию оценивали как положительную. У 65 больных исследования проводили 2—3 раза: в острый период и в различные сроки после разрешения реакции. При первом исследовании положительная реакция с подозреваемыми медикаментами отмечалась у 55,3% больных, слабоположительная, сомнительная и отрицательная — у 44,7%. При повторных исследованиях реакции во II группе общее количество положительных результатов повысилось до 69,9%. Это указывает на увеличение количества антител в следующем за острой фазой реакции периоде. Повышенная чувствительность одновременно к 2—3 различным медикаментам констатирована у 26,4% обследованных больных.

Н. Д. Тагунова [70] использовала для этиологической диагностики аллергии к стрептомицину, тубазиду и ПАСК комплекс иммунологических методов, в который входила и реакция дегрануляции базофилов. Последняя дала возможность подтвердить наличие клинически выраженной лекарственной аллергии у 70,3% больных. Чувствительность теста Шелли значительно увеличилась при использовании в реакции конъюгированных с белками сыворотки крови медикаментов.

Высокую оценку реакции дегрануляции базофилов для диагностики лекарственной аллергии дают многие авторы [69, 74, 78, 109, 162 и др.].

Реакция агломерации лейкоцитов (РАЛ)

по Fleck [124] в модификации А. Н. Маца [46] или И. П. Юсиповой с соавторами [91]. Принцип пробы основан на агломерации (агглютинации) лейкоцитов сенсибилизированного организма в присутствии антигена. Реакция использовалась для диагностики лекарственной аллергии многими авторами, но мнения о ее ценности не совпадают. П. Н. Юренев с соавторами [90] использовал реакцию агломерации лейкоцитов в остром периоде аллергических осложнений при лечении антибиотиками у 300 больных. Положительные результаты реакции отмечены у 81%. Авторы считают тест агломерации лейкоцитов высокочувствительным показателем лекарственной непереносимости, который дает возможность устанавливать не только этиологический диагноз лекарственной аллергии, но и может свидетельствовать о развивающейся сенсибилизации при отсутствии клинических проявлений аллергии к медикаментам.

И. П. Юсипова, А. Н. Мац и В. Е. Туганова [91] считают, что на основании агломерационной пробы возможно в 72—90% случаев определить препарат, к которому имеется повышенная чувствительность. Авторы усовершенствовали технику реакции агломерации лейкоцитов, в результате критерии положительности в 5 раз превышают возможную ошибку метода. Хорошие результаты при использовании теста агломерации в диагностике медикаментозной аллергии получили А. Я. Браиловский и Э. Н. Солошенко [19]. С. М. Лок, Г. П. Фокина и А. А. Антоньев [43] рекомендуют РАЛ как дополнительный к кожным пробам метод диагностики профессиональных аллергических дерматозов. Напротив, М. К. Копылова и И. Я. Аболина [34] получили положительную агломерационную пробу к лекарственным препаратам у всех 46 больных с туберкулезом и неспецифическими воспалительными процесами легких, хотя клинические симптомы лекарственной непереносимости отмечались лишь у 9 больных. Ю. П. Бородин и С. В. Шарапова [16] на основании исследования реакции агломерации лейкоцитов у 66 больных с точно установленной лекарственной аллергией считают ее малоспецифичной и не рекомендуют применять для диагностики лекарственной аллергии. Положительная РАЛ, согласно их наблюдениям, может возникать при различных процессах воспалительного характера.

Показатель повреждения нейтрофилов (ППН) по В. А. Фрадкину [81]. Реакция основана на количественном учете лейкоцитов (в мазках крови), изменивших свою обычную форму в связи с амебоидными движениями. В. А. Фрадкин [81] изучил показатель повреждения нейтрофилов у 91 больного туберкулезом легких в процессе лечения стрептомицином. Из 9 больных с типичными аллергическими осложнениями от стрептомицина высокие показатели ППН (от 0,3 до 0,68) обнаружены у 5. При отсутствии клинических проявлений аллергии к стрептомицину положительный ППН констатирован 27%.

Тест альтерации нейтрофилов. Реакция основана на учете внутриклеточных дегенеративных изменений в сенсибилизированных нейтрофилах в результате инкубации крови в смеси с антигеном (медикаментом). Отмечается гомогенизация хроматиновой структуры ядер нейтрофилов, пикноз, усиленная фрагментация, вакуоли в цитоплазме, цитолиз. Тест проводится по методике Black [106] в различных модификациях. Показатель альтерации нейтрофилов вычисляется по формуле В. А. Фрадкина [82], как при ППН.

Н. Д. Тагунова [70] исследовала реакцию аллергической альтерации лейкоцитов в процессе терапии стрептомицином, ПАСК и тубазидом у 66 больных туберкулезом. При постановке реакции с препаратом, который вызвал клинические проявления аллергии, положительные результаты реакции наблюдались в 75,6%. У больных без аллергических осложнений положительная реакция отмечалась в 26%, но степень деформации лейкоцитов была ниже, чем при клинических проявлениях аллергии. С. М. Лок с соавторами [43] больным профессиональными аллергическими дерматозами проводил одновременно кожные пробы и реакцию агломерации лейкоцитов. Результаты реакции агломерации только в 73,5% совпали с положительными результатами кожных проб.

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). В связи с высокой чувствительностью и специфичностью РПГА нашла широкое применение для выявления циркулирующих антител к медикаментам, особенно к антибиотикам. Căpusan и соавторы [113] сравнивали результаты скарификационных проб и РПГА у 25 больных медикаментозными аллергическими высыпа-

ниями. Кожные пробы оказались положительными у 41% больных, а реакция пассивной гемагглютинации — у 62%. Авторы делают вывод о высокой чувствительности РПГА и ее пригодности для диагностики медикаментозной аллергии.

Широкому внедрению метода пассивной гемагглютинации в повседневную практику в значительной степени препятствуют техническая сложность проведения реакции, нестойкость ингредиентов и сравнительно высокий процент неспецифических реакций.

Реакция бласттрансформации лимфоцитов. Реакция основана на усилении митотической активности сенсибилизированных лимфоцитов (образование лимфобластов) в присутствии специфического антигена. Активно используется в диагностике повышенной чувствительности к пенициллину, стрептомицину, тетрациклину, сульфаниламидам, аспирину и другим медикаментам. Simon с соавторами [184] изучал у 67 больных с аллергией к медикаментам диагностическую ценность тестов дегрануляции базофилов, трансформации лимфоцитов и торможения миграции лейкоцитов. При помощи маркировки лимфоцитов радиоактивным тимидином установлено, что наиболее надежным методом этиологической диагностики медикаментозной аллергии является тест бласттрансформации лимфоцитов, который был положительным у 72% больных. Тест Шелли (дегрануляции базофилов) оказался положительным у 54% и тест торможения миграции лейкоцитов — у 43% больных. В тех случаях, когда имеются клинические данные о медикаментозной аллергии, авторы рекомендуют ставить тесты Шелли и трансформации лимфоцитов. С помощью этих двух тестов характер медикаментозной аллергии подтверждается у 90% больных.

Câpusan с соавторами [113] наиболее высокие положительные результаты получил от теста бласттрансформации лимфоцитов (81% больных). Saurat с соавторами [178] провел одновременное исследование эпикутанных тестов, теста миграции лейкоцитов, реакций бласттрансформации лимфоцитов, пассивной гемагглютинации и циркулирующих гомоцитотропных антител (тип JgE) у 38 больных с дерматологическими проявлениями аллергии к пенициллину, ацетилсалициловой кислоте, фенобарбиталу, сульфамеразину, колимицину и ауротиопро-

панолу. Циркулирующие гомоцитотропные антитела обнаружены у 34 из 38 больных, положительная реакция бласттрансформации — у 25, положительный тест миграции лейкоцитов — у 14. Положительные эпикутанные тесты были у 6 больных из 38. Авторы пришли к выводу о несомненных преимуществах пробирочных тестов перед кожными пробами и необходимости одновременного применения нескольких тестов.

Реакция помутнения по Уанье. Реакция Уанье (1962) предложена для определения антител к химиотерапевтическим препаратам. Принцип реакции заключается в изменении степени помутнения исследуемой сыворотки крови при добавлении аллергена (медикамента.) Первоначально на реакцию возлагались большие надежды, которые, однако, не оправдались. Н. Д. Тагунова ставила реакцию Уанье с сыворотками 82 больных туберкулезом с различной переносимостью противотуберкулезных препаратов и 15 здоровых лиц. Положительные результаты реакции получены у 60,7% больных с клиническими признаками медикаментозной аллергии и у 32,6% больных без признаков непереносимости.

ЛЕЧЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТОКСИДЕРМИЙ

Рациональная терапия медикаментозных токсидермий предполагает вмешательство в основные звенья аллергической реакции и ликвидацию ее последствий. Обязательным условием является прекращение приема медикамента — аллергена и исключение контакта с ним кожи и слизистых оболочек. При возникновении токсидермии на фоне приема нескольких лекарств, например антибиотиков и сердечных средств, до точного установления причины реакции отменяются все применявшиеся медикаменты. Следует помнить о существовании групповых и перекрестных аллергических реакций и при высокой степени сенсибилизации избегать в дальнейшем применения лекарственных средств с близкой к аллергену химической структурой (например, при аллергии к сульфадимезину противопоказан прием любых сульфапрепаратов: антибактериальных, антидиабетических, диуретических).

Предполагаемый аллерген при возможности должен

быть удален из организма или обезврежен. Если препарат применяли внутрь, необходимо сделать больному очистительную клизму, назначить послабляющие средства (5% раствор сернокислой магнезии по 1 столовой ложке 3 раза в день), обильное питье. Для быстрой ликвидации аллергических реакций, вызываемых препаратами группы пенициллина, в том числе и полусинтетическими, назначают фермент — пенициллиназу, ускоряющую расщепление пенициллина и превращающую его в пенициллиновую кислоту, которая не обладает антигенными свойствами. Применяют лиофилизированный препарат очищенной пенициллиназы. Вводят его внутримышечно или внутривенно в разовой дозе 800 тыс.—1 млн. ед. Повторное введение — не раньше чем через 2 дня. Инактивирующее действие пенициллиназы начинается через полчаса после введения и продолжается от 2 до 6 суток. Более 2 раз вводить пенициллиназу не рекомендуется из-за опасности анафилактического шока.

Широко применяются препараты кальция; они могут быть назначены перорально, внутривенно и внутримышечно. Хлористый кальций применяют внутрь в виде 5—10% раствора по 1—2 столовых ложки 3 раза в день после еды; внутривенно в виде 10% стерильного раствора по 5—7—10 мл ежедневно или через день, вводят медленно. Для внутривенных и внутримышечных введений рекомендуется 10% глюконат кальция по 5—10 мл ежедневно или через день. Глюконат кальция перед введением необходимо подогревать до температуры тела. Перорально препарат назначают в таблетках по 0,5 г 2—3 раза в день перед едой. Более эффективен для перорального употребления кальций лактат, так как содержит больший процент кальция.

Препараты кальция обладают десенсибилизирующим, противоаллергическим, противовоспалительным и противозудным действием, уплотняют сосудистую стенку, им присущ слабый диуретический эффект. Механизм антиаллергического действия препаратов кальция неясен, однако следует отметить, что внутривенное введение их вызывает возбуждение симпатической нервной системы и усиленное выделение надпочечниками адреналина.

Препараты кальция не следует применять при склонности к тромбозам, при выраженном атеросклерозе.

Кальций противопоказан после лечения наперстянкой, так как он становится высокотоксичным, и даже возможен смертельный исход. При назначении препаратов кальция необходимо применять диету, бедную солями натрия, учитывая, что кальций и натрий — антагонисты. Препараты кальция должны сочетаться с антигистаминными средствами, усиливающими их действие.

Тиосульфат натрия назначают внутрь по 0,5—1 г 3 раза в день перед едой. Он оказывает не только гипосенсибилизирующее действие, но и обладает антиаллергическими свойствами. Под влиянием тиосульфата натрия повышается обезвреживающая функция печени. При внутривенном введении 30% раствора тиосульфата по 10 мл ежедневно или через день отмечается переход жидкости из тканей в кровь, повышается диурез, и поэтому он особенно показан при токсидермиях. Применяют и в тех случаях, когда препараты кальция противопоказаны.

Тиосульфат натрия противопоказан в случаях токсидермий, вызванных применением сульфаниламидов и других препаратов, содержащих сульфгидрильные группы.

При аллергических состояниях в результате взаимодействия антигена с антителом выделяется большое количество биологически активных веществ типа гистамина и гистаминоподобных, вызывающих резкое расширение кровеносных сосудов и повышение проницаемости сосудистой стенки, что ведет к образованию отека кожи и слизистых. Гистамин и подобные ему вещества повышают секрецию слюнных и желудочных желез, снижают кровяное давление, вызывают спазм гладкой мускулатуры.

Образование гистамина и подобных ему веществ при аллергических реакциях служит основанием для применения антигистаминных препаратов. Механизм их действия изучен недостаточно, но известно, что они оказывают выраженное противовоспалительное, противозудное и седативное действие, тормозят влияние гистамина на гладкие мышцы, обладают спазмопарасимпато- и симпатолитическим действием.

Они не являются такими прямыми антагонистами гистамина, как адреналин, но представляют собой вещества, которые осуществляют блокаду рецепторов гистамина и других подобных «Н» веществ [85].

Противогистаминные препараты не дают возможности высвободившимся из тканей гистаминным веществам достичь клеточных рецепторов. Возможно, что они также тормозят продукцию гистаминных веществ. Наблюдается так называемый конкурентный антагонизм, препятствующий гистамину соединиться с рецепторным аппаратом [41].

В настоящее время синтезировано достаточное количество противогистаминных средств: димедрол, диазолин, дипразин, этизин и другие.

Димедрол, дипразин и этизин обладают выраженным седативным действием, тормозят проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях.

Зудоуспокаивающее действие димедрола наступает уже через 30—40 мин. Назначают его по 0,05 г 2—3 раза в день в таблетках внутрь или в виде 1% раствора внутримышечно для получения более быстрого эффекта.

Следует иметь в виду, что аскорбиновая кислота в дозе 0,3 г активизирует гистаминазу и, таким образом, усиливает антигистаминное действие димедрола. Ее можно рекомендовать для одновременного приема с димедролом. Димедрол, как и все другие антигистамины, можно применять не более 10—15 дней, так как к ним со временем возникает привыкание организма, и поэтому при длительном лечении аллергических состояний противогистаминные препараты следует менять.

Диазолин оказывает выраженное противоаллергическое и противовоспалительное действие. Эффективен как профилактическое средство против возникновения повышенной чувствительности при лечении антибиотиками и другими препаратами. Применяют перорально по 0,05—0,1—0,2 г 1—2 раза в день после еды.

Дипразин (пипольфен) — производное фенотиазина. По противогистаминной активности значительно превосходит димедрол. Применяют в дозах 0,025 г 2—3 раза в день перорально, внутримышечно в 2,5% растворе по 1—2 мл, внутривенно в составе литических смесей по 5—10 мл 0,5% или 2 мл 2,5% раствора. Высшая разовая доза 0,05 г, суточная — 0,15 г. При заболеваниях печени и почек препарат необходимо применять осторожно.

Этизин по своей структуре близок к аминазину и дипразину. Обладает успокаивающим действием на нервную систему, вызывает сонливость; у него сильно выра-

жена антигистаминная активность. Применяют этизин при аллергических состояниях в дозах 0,025 г. 2—3 раза в день перорально.

Супрастин по своему фармакологическому действию близок к этизину и дипразину. Назначают внутрь во время еды по 0,025 г 2—3 раза в день, внутримышечно или внутривенно по 1—2 мл 2% раствора.

Перновин по характеру действия близок к диазолину и вызывает более продолжительный противогистаминный и антиаллергический эффект.

Тавегил является антагонистом гистаминаз, обладает тормозящим отек и экссудацию действием. Седативный эффект не выражен. Продолжительность действия 8 ч. Применяют по таблетке 0,001 г 2—3 раза в день, 10—14 дней.

Незначительным противогистаминным и значительным противовоспалительным действием обладает салициловый натрий. Он стимулирует гипофиз и кору надпочечников и вызывает повышение уровня 17-оксикортикостероидов в крови, что, в свою очередь, ведет к уменьшению активности гиалуронидазы и снижению проницаемости капилляров. Салициловый натрий применяют в виде 3—5% водного раствора по 1—2 столовых ложки 3 раза в день после еды для предупреждения возможных диспептических явлений.

Для лечения затяжных аллергических реакций, особенно сопровождающихся зудом и волдырными высыпаниями, а также одновременно со специфической гипосенсибилизацией, можно применять гистаглобулин (гистаглобин). Лечение начинается с подкожной инъекции препарата в дозе 0,5 мл. При хорошей переносимости препарат вводят по 2 мл через 3—4 дня, 6—8 инъекций на курс. Повторные курсы (2—3) проводят с интервалом в 2—3 недели.

Применение при лекарственной аллергии сложных лекарственных смесей, в которые включаются антигистаминные препараты, новокаин, витамины группы В [41], мы считаем не только недостаточно обоснованным, но и вредным.

В патогенезе аллергического воспаления и регуляции сосудистых реакций организма важную роль играют вещества пептидной и белковой природы, получившие название плазменных кининов. Наиболее признанными из

них в настоящее время является брадикинин. Нередко с целью терапии аллергического воспаления может оказаться целесообразным подавление образования брадикинина или его разложение. Ингибитором образования кининов является эпсилон-аминокапроновая кислота [85].

Учитывая свойства эпсилон-аминокапроновой кислоты, ее можно применять для купирования анафилактических реакций и аллергических состояний. Препарат малотоксичен и при нормальном функционировании почек быстро выводится из организма (через 4 ч). Назначают внутрь по 1 г 4—6 раз в сутки. Курс лечения 10—14 дней. Для получения более быстрого эффекта при необходимости эпсилон-аминокапроновую кислоту можно вводить внутривенно капельно в виде 5% стерильного раствора на изотоническом растворе хлористого натрия до 100 мл. Противопоказанием является склонность к тромбозу, эмболии, нарушению функции почек.

Одно из первых мест в терапии аллергических состояний принадлежит глюкокортикоидным гормонам (преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон и др.). Глюкокортикоидные гормоны и их синтетические аналоги, активизируя тканевую гистаминазу, оказывают мощное противоаллергическое действие, уменьшают интенсивность аллергических реакций путем подавления выработки иммунных антител, обладают противошоковым и антитоксическим действием, снижают чувствительность организма к гистамину.

Следует различать противовоспалительное и десенсибилизирующее действие стероидных гормонов, так как первое наступает вследствие торможения синтеза белков в организме и образования антител, второе — в результате активирования гистаминазы и уменьшения продукции гиалуронидазы.

Преднизон (дегидрокортизон) активней кортизона в 3—5 раз. Назначают внутрь в таблетках по 1 и 5 мг, суточная доза в зависимости от заболевания от 10 до 100 и более мг. Побочные явления встречаются реже, чем при приеме кортизона.

Преднизолон по действию и активности сходен с преднизоном. Считается одним из наиболее активных глюкокортикоидных препаратов, хорошо переносится больными. Преднизолон назначают внутрь, внутримы-

шечно и внутривенно. Суточная доза от 10—15 до 60—80 мг.

Триамцинолон (фторгидроксипреднизолон) выпускают в таблетках по 4 мг. Активнее преднизолона в 2—2,5 раза. Хорошо переносится больными. Суточная доза от 4 до 80 мг. Ацетат триамцинолона можно вводить внутрикожно, подкожно и внутривенно.

Дексаметазон также содержит в своей молекуле атом фтора. По действию на организм близок к другим глюкокортикоидам, но более активен. Мало влияет на задержку натрия и воды. Лучше переносится больными. Выпускается в таблетках по 0,5 и 1 мг. Суточная доза от 1 до 10 мг и более. Препарат дексаметазонфосфат вводят внутримышечно, действие его длится 1—3 дня. Из других синтетических производных применяют бетаметазон (таблетки по 0,5 мг), параметазон (таблетки по 2 мг), урбазон (таблетки по 2 и 4 мг) и прочие.

При тяжелых формах медикаментозных токсидермий типа синдромов Лайла и Стивенса — Джонсона лечение начинают сразу с применения больших суточных доз глюкокортикоидов (40—60 и более мг в пересчете на преднизолон), которые в первые дни лечения целесообразно вводить в вену или внутримышечно. По мере улучшения состояния больного дозу уменьшают на 2,5—5 мг раз в 3—5 дней. Обязательно одновременное назначение препаратов калия в форме хлористого калия, ацетата или оротата калия по 0,5 г 3—4 раза в день. Как показывают клинические наблюдения, метод постепенного повышения дозы глюкокортикоидов до оптимальной является ошибочным и заметно снижает эффективность терапии.

У больных с аллергическими медикаментозными реакциями средней тяжести начальная суточная доза в 20—40 мг преднизолона обычно оказывается достаточной. При легких аллергических реакциях, которые протекают остро, глюкокортикоиды не показаны. Однако при затяжных аллергических реакциях, необходимости продолжить применение лекарства — аллергена, поливалентной медикаментозной сенсибилизации, а также при специфической гипосенсибилизации с целью предотвращения бурной реакции возможно применение глюкокортикоидов в малых (до 20 мг в сутки) дозах в течение 6—8 недель.

Выраженным противовоспалительным, антиаллерги-

ческим, антигистаминным и фотодесенсибилизирующим действием обладает синтетический комбинированный препарат пресоцил, содержащий в 1 таблетке 0,75 мг преднизолона, 40 мг хлорохиндифосфата и 200 мг ацетилсалициловой кислоты. Начальная суточная доза пресоцила составляет 3—6 таблеток. Снижение дозы на 1 таблетку проводят раз в 5—7 дней. Препарат с успехом может быть применен при аллергических реакциях I и II степени, не связанных с приемом производных салициловой кислоты.

Глюкокортикоидные гормоны при необходимости возможно применять с антибиотиками, противомалярийными препаратами, антигистаминными средствами, цитостатическими препаратами и др.

Глюкокортикоидные гормоны в малых и средних дозах назначают не только для устранения аллергических явлений, но и для неспецифического лечения затяжных аллергических состояний: 1) при тяжелой поливалентной лекарственной аллергии, особенно вызванной медикаментами пролонгированного действия; 2) при необходимости продолжить применение медикамента—аллергена; 3) при проведении специфической гипосенсибилизации, для устранения возможных аллергических осложнений [41].

В случаях тяжелых аллергических реакций необходимо предпринимать меры, направленные на устранение опасных и тяжелых осложнений. К ним относятся: падение артериального давления, нарушение кровообращения, повышение тонуса нервной системы, а иногда, наоборот, апатия, сонливость, адинамия, спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Для этих целей применяют препараты брома, валерьяны, строфантин, коразол, кофеин, адреналин. Для борьбы с обезвоживанием организма при тяжелых экссудативных процессах рекомендуется введение внутривенно капельно растворов: глюкозы 5%, хлористого натрия 0,89%, раствора Рингера; при аллергической тромбацитопении — переливание тромбоцитарной массы, при агранулоцитозе — пентоксил, при анемиях — переливание одногруппной крови.

При тяжелом анафилактическом шоке рекомендуется повторное введение адреналина 1 : 1000 по 0,5 мл, инъекции димедрола или пипольфена, эфедрина, дексаметазон

в вену или мышцу, кислородотерапия, искусственное дыхание, сердечные средства. В случаях развития инфекционных осложнений токсидермии (пиодермиты, пневмония, сепсис) возможно применение антибиотиков, предпочтительно резервных (эритромицин, олеандомицин, рифампицин), но с обязательной проверкой чувствительности больного; при внутримышечном введении антибиотиков растворять их на физиологическом растворе. Кандидоз, который может развиться в результате длительной антибиотикотерапии или осложнить аллергическую реакцию, служит показанием к назначению нистатина или декамина по 3—4 г в день.

У больных тяжелыми формами токсидермий следует с большой осмотрительностью относиться к назначению гемотрансфузий, введению полиглюкина, антипиретиков (амидопирин, анальгин) из-за возможности усиления сенсибилизации.

Специфическая гипосенсибилизация. При возникновении медикаментозной аллергии необходимо заменить медикамент-аллерген другим равноценным средством. Однако это далеко не всегда возможно, во-первых, из-за существования перекрестной аллергии, во-вторых, потому что не все медикаменты и особенно антибиотики действуют равноценно и, наконец, когда препарат-аллерген применяют по жизненно важным показаниям (инсулин при диабете). Некоторые больные, например медицинские работники, в силу своей профессии в дальнейшей трудовой деятельности могут неоднократно сталкиваться с препаратами-аллергенами. При таких обстоятельствах можно прибегнуть к специфической гипосенсибилизирующей терапии, т. е. лечению медикаментом, который вызвал аллергический процесс. Принцип лечения основан на назначении препарата, начиная с малых доз, постепенном увеличении дозы и доведении ее до максимальной, терапевтической. В основе метода лежит нейтрализация специфических антител и подавление их образования. Начальную дозу гипосенсибилизирующего вещества подбирают строго индивидуально и в такой концентрации, которая не вызывает местной реакции при внутрикожной пробе. Лекарство может быть принято внутрь, введено внутрикожно, подкожно, внутримышечно и внутривенно с частотой от нескольких раз в неделю до 5—7 раз в день.

Специфическую гипосенсибилизацию можно проводить как при реакциях немедленного типа, так и при замедленных [45]. При I типе реакции введение небольших доз аллергена ведет к образованию блокирующих антител, выполняющих защитную роль в организме. При замедленном типе реакций происходит постепенное связывание антител, фиксированных в тканях малыми дозами антигена.

Ю. П. Бородин [12] рекомендует проводить специфическую гипосенсибилизацию к растворимым антибиотикам (пенициллин, стрептомицин) скарификационным методом. Для этого на внутренней поверхности предплечья оспопрививочным ланцетом производят скарификацию эпидермиса в 1 $см^2$ и на скарифицированную поверхность на 2—5 мин наносят 1—2 капли антибиотика (из расчета 0,5—1 ед/мл). Ежедневно время экспозиции увеличивают на 5 мин и доводят до 30 мин. При хорошей переносимости скарификационной гипосенсибилизации переходят на ежедневное внутрикожное введение антибиотика с начальной дозы 0,02 мл. Гипосенсибилизацию завершают подкожным введением больших доз. Десенсибилизацию считают успешно законченной, если введение суточных терапевтических доз препарата не сопровождается аллергической реакцией.

Ю. К. Купчинскас с соавторами [41] рекомендует лицам с повышенной чувствительностью к антибиотикам (стрептомицин, пенициллин) вначале проводить гипосенсибилизацию неспецифическими средствами — антигистаминными препаратами, кальцием и лишь после этого начинать специфическую гипосенсибилизацию. Лечение начинают с дозы 250 ед, инъекции проводят ежедневно. При каждой инъекции дозу антибиотика удваивают. Курс гипосенсибилизирующей терапии продолжают 14—39 дней.

При непереносимости нескольких медикаментов гипосенсибилизацию проводят сначала к одному из них, затем после перерыва в 7—10 дней — к другому и т. д. В процессе гипосенсибилизации больной должен быть полностью изолирован от возможности бытовой, профессиональной или медикаментозной сенсибилизации. Проведение специфической гипосенсибилизирующей терапии противопоказано больным с высокой степенью чувствительности к медикаментам при сердечно-сосудистой недо-

статочности, активных формах туберкулеза легких, заболеваниях печени и почек, в период лихорадочного состояния. При гипосенсибилизации к антибиотикам возможно появление у больного устойчивых штаммов микроорганизмов. Нормализация чувствительности к медикаментам, достигнутая в процессе гипосенсибилизации, обычно сохраняется до 4—6 месяцев, затем повышенная чувствительность восстанавливается вновь [41, 45].

Наружная терапия. Наружная терапия медикаментозных токсидермий во всех случаях должна быть щадящей и не раздражать кожу больного. При выборе лекарственных средств и методов их применения необходимо всегда помнить о возможности всасывания через кожу медикаментов и усилении аллергической реакции. Лечение должно быть направлено на устранение субъективных ощущений больного (боль, зуд), уменьшение воспалительных явлений на коже и предупреждение микробных осложнений. Выбор лекарственных средств определяется стадией, распространенностью и локализацией поражения.

В острой стадии при мокнутии могут быть применены примочки из нераздражающих кожу и обладающих незначительными аллергизирующими свойствами веществ — борной кислоты в виде 1—2% водного раствора, 1% раствора резорцина или уксуснокислого свинца, марганцовокислого калия в разведении 1 : 1000—1 : 5000, 2—3% раствора жидкости Бурова, 2—5% раствора таннина. Риванол и фурациллин в виде примочек при токсидермиях применять не следует ввиду их явно выраженных аллергизирующих свойств.

Для подсушивания мокнущих участков кожи и слизистых и предупреждения развития гнойничковой инфекции и кандидоза можно применять 1—2% водные, водно-спиртовые и спиртовые растворы анилиновых красок — метиленовый синий, бриллиантовая зелень, генцианвиолет, кристаллвиолет, триацид. При воспалительных явлениях без признаков мокнутия рекомендуются пудры с добавлением 2—3% борной кислоты, таннина, сульфадимезина, взбалтываемые взвеси («болтушки») — цинковая, ихтиоловая. Для предупреждения пиогенной инфекции у больных с пузырными, эрозивными или язвенными проявлениями на коже можно назначать 5% борно-нафталановую, 5% дерматоловую или ксероформную мази. Хорошее

действие оказывают мази с глюкокортикоидными гормонами и дезинфицирующими средствами — «Синалар», «Флуцинар», «Деперзолон», «Лоринден» и др. Для смягчения кожи при ее сухости и наличии шелушения могут быть использованы растительные масла — подсолнечное, персиковое, оливковое, касторовое, витаминизированный рыбий жир, охлаждающая мазь на основе ланолина, растительного масла и воды, кремы «Детский», «Люкс», «Янтарь», «Ланолиновый».

Слизистую оболочку ротовой полости обрабатывают 1% раствором соды, растворами марганцовокислого калия (1:4000), буры в глицерине (4—5%), анилиновых красок (1%), лизоцимом.

Диета. Больному назначают относительно лишенное аллергизирующих продуктов или примесей питание, содержащее достаточное количество витаминов, жидкости, легко усваиваемых жиров и углеводов при умеренном ограничении животных белков, так как последние при высокой степени сенсибилизации могут обострить течение основного процесса. При выборе диеты необходимо учитывать наличие имеющихся у больного заболеваний желудочно-кишечного тракта (язва желудка, колит и т. п.), обменных нарушений (диабет), непереносимость отдельных пищевых продуктов (яйца, клубника). Исключаются пряности, острые и соленые блюда, копчености, консервы. Ограничивается поваренная соль. Обычно таким требованиям соответствует молочно-растительная диета с включением мяса и рыбы в отварном виде. Тяжелобольным, особенно с поражением слизистой рта, необходима пища в полужидком и жидком виде. Обильное питье достигается назначением фруктовых соков, компота, минеральной воды, чая.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика медикаментозных токсидермий тесно связана с предупреждением развития аллергии и аллергических заболеваний. Она включает мероприятия по устранению основных и дополнительных факторов, способствущих сенсибилизации организма или вызывающих развитие клинических проявлений аллергии. В этом смысле профилактические меры могут быть первичными,

направленными против сенсибилизации, и вторичными, предупреждающими усиление аллергической реактивности, расширение ее диапазона (полисенсибилизации) и возможности повторных реакций у ранее сенсибилизированных больных.

В зависимости от преимущественной направленности следует различать меры индивидуальной и общественной профилактики.

В ряду профилактических мероприятий при медикаментозных токсидермиях, как и при других проявлениях лекарственной болезни, первое место занимает прием лекарств строго по показаниям и назначениям врачей с учетом индивидуальных особенностей организма. При этом врачи должны помнить о вреде полипрогмазии; назначение любых лекарственных препаратов, в том числе и витаминов, должно быть обосновано. Важное значение в предупреждении медикаментозных осложнений имеет не только точное определение показаний для назначения лекарства, но и противопоказаний. Помимо общих противопоказаний, связанных с полом, возрастом, состоянием функций органов и систем, сопутствующими соматическими заболеваниями, необходимо учитывать анамнестические указания на переносимость медикаментов и аллергические заболевания. При сомнении в чувствительности к определенному медикаменту, особенно к антибиотику, следует провести ее определение с помощью проб или назначить препарат иного химического состава. Больным сенной лихорадкой, бронхиальной астмой, вазомоторным ринитом, крапивницей, экземой и прочими аллергическими заболеваниями или перенесшим сывороточную болезнь следует применять антибиотики и другие медикаменты с выраженными аллергизирующими свойствами осторожно и на фоне одновременно проводимой гипосенсибилизирующей терапии. В таких случаях прием медикаментов сопряжен с определенным риском и назначать их целесообразно с небольших доз. Лечение немедленно прекращается при появлении первых признаков (зуд, крапивница и т. п.) лекарственной непереносимости.

В общественной профилактике медикаментозных аллергических осложнений определенное значение имеют следующие направления:

1) своевременная санация очагов фокальной инфекции (хронический тонзиллит, кариозные зубы и др.);

2) лечение микозов стоп, так как они вызывают развитие выраженной поливалентной сенсибилизации;

3) санитарно-гигиенические и санитарно-технические меры по предупреждению профессиональной аллергии, особенно на заводах медицинских препаратов и в лечебных учреждениях;

4) уменьшение возможности сенсибилизации населения за счет пищевых продуктов (мясо, молоко), которые могут содержать антибиотики. Это достигается сокращением применения антибиотиков для лечения и откорма скота и отменой препаратов за неделю до убоя;

5) ограничение наружного применения (на кожу и слизистые оболочки) антибиотиков и других сильных аллергенов.

Значительная часть медикаментозных осложнений возникает в результате самолечения. Поэтому необходимо постоянно проводить разъяснительную работу среди населения (в стационарах, поликлиниках, диспансерах, аптеках, лекториях) о вреде самолечения. Следует заметить, что решающее значение в предупреждении самолечения имеет дальнейшее резкое ограничение продажи медикаментов без рецепта врача. Население следует шире знакомить с основными проявлениями лекарственной болезни и мерами ее профилактики, привлекая для этой цели печать, радио, телевидение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проявления лекарственной болезни не одинаковы по механизму своего развития. Из большого числа побочных явлений и осложнений лекарственной терапии при методически правильном применении медикаментов, строгом соблюдении всех показаний и противопоказаний, наиболее частыми являются осложнения аллергического характера, возникающие в результате сенсибилизации организма больного к медикаменту и имеющие в основе реакцию антиген-антитело. Аллергические реакции на лекарства развиваются неожиданно в самом начале лечения или в процессе терапии, протекают бурно и могут проявляться совершенно разнообразными по клиническим симптомам и тяжести поражениями различных органов и систем.

Особенностью аллергических медикаментозных поражений является не только их обычно острое начало и полиморфизм клинических проявлений реакции, но и неспецифичность. Различные по химическому строению и фармакологическому действию лекарственные препараты могут вызывать одинаковые по клиническим проявлениям аллергические реакции, и наоборот. Подобные особенности часто затрудняют своевременную и правильную диагностику таких осложнений медикаментозной терапии.

В силу анатомических и функциональных особенностей кожного покрова медикаментозные аллергические реакции чаще всего проявляются поражением кожи и слизистых оболочек. Нередко поражение кожи в результате аллергической реакции на медикамент сочетается с менее заметным повреждением внутренних органов и систем, как системы крови и кровеносных сосудов, почек,

легких, желудочно-кишечного тракта и т. д. Изолированные поражения внутренних органов и систем наблюдаются сравнительно редко.

Лекарственные аллергические сыпи, для обозначения которых наиболее часто используется собирательное название — медикаментозные токсидермии,— могут сигнализировать о возможности тяжелого поражения внутренних органов и систем, возникших по аналогичному механизму. В отличие от подобных изменений внутренних органов медикаментозные токсидермии обнаруживаются сразу и независимо от вызвавшего их развитие фактора, в части случаев уже по клинике могут трактоваться как аллергические. Наиболее четким примером заболевания аллергической реакции является крапивница.

Возможность быстрого распознавания осложнения терапии как аллергической медикаментозной реакции позволяет врачу своевременно отменить медикамент — аллерген и коррегировать проводимое лечение.

Вопросы дальнейшего проведения терапии основного заболевания в случае возникновения медикаментозной аллергической реакции требуют обязательного знакомства врачей с методами иммунологической диагностики медикаментозной аллергии.

В работе приводится описание наиболее частых клинических проявлений медикаментозной аллергии на коже, их клиническая и иммунологическая диагностика, лечение и профилактика.

Мы будем считать свою задачу выполненной, если изложенные материалы окажут помощь врачам-лечебникам различных специальностей в своевременном распознавании проявлений медикаментозной аллергии, их лечении и предупреждении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авруцкий Г. А.* Некоторые общие закономерности действия психотропных средств при шизофрении.— В сб.: Вопросы психофармакологии. М. 1967, «Медицина», с. 15—24.

2. *Адо А. Д.* Лекарственная аллергия.— «Клин. мед.», 1968, № 8, с. 3—12.

3. *Адо А. Д.* Общая аллергология. М., «Медицина», 1970, с. 543.

4. *Адо А. Д., Адо В. А.* Аллергия в дерматологии.— Тезисы докл. VI Всесоюз. съезда дермато-венер. Харьков, 1973, с. 211—213.

5. *Альперн Б.* Аллергия. М., «Медицина», 1973, с. 110.

6. *Аркин Е. А.* К учению о лекарственных сыпях.— «Врач», 1901, № 28, с. 884.

7. *Арутюнов В. Я.* О роли лекарственной аллергии в патогенезе некоторых дерматозов.— Тезисы докл. VI Всесоюз. съезда дермато-венер. Харьков, 1973, с. 287—288.

8. *Базыка А. П.* Реактивность организма и иммунотерапия больных микозами стоп.— Докт. дис. Л., 1964, с. 522.

9. *Батуро А. В.* Методика и значение кожных проб для диагностики аллергии к основным туберкулостатическим препаратам.— Канд. дис. Минск, 1970, с. 188.

10. *Бородин Ю. П.* Аллергия к пенициллину.— «Военно-мед. ж.», 1964, № 2, с. 9—11.

11. *Бородин Ю. П.* Сравнительная оценка аллергологических тестов при повышенной чувствительности к пенициллину.— Автореф. канд. дис. М., 1965.

12. *Бородин Ю. П.* Бронхиальная астма и лекарственная аллергия.— «Тер. арх.», 1968, № 11, с. 13—14.

13. *Бородин Ю. П.* Аллергия к пенициллину и другим лекарственным препаратам.— Докт. дис. М., 1970, с. 430.

14. *Бородин Ю. П.* Некоторые вопросы диагностики лекарственной аллергии.— В сб.: Актуальн. вопр. патогенеза и терап. кожн. вен. б-ней. М., «Медицина», 1971, с. 168—177.

15. *Бородин Ю. П.* Лекарственная аллергия. М., ЦОЛИУВ, 1973, с. 18.

16. *Бородин Ю. П., Шарапова С. В.* О возможности использования реакции агломерации лейкоцитов в диагностике лекарственной аллергии.— В сб.: Актуальн. вопр. патогенеза и терап. кожи. и вен. б-ней. М., «Медицина», 1971, с. 178—188.
17. *Бородин Ю. П., Шарапова С. В.* Изучение лейкергии при лекарственной аллергии.— «Антибиотики», 1971, т. 16, № 9, с. 849—853.
18. *Брагина Л. М.* Фиксированная сульфаниламидная эритема (к вопросам клиники и патогенеза).— Автореф. канд. дис. Новосибирск, 1960.
19. *Браиловский А. Я., Солошенко Э. Н.* Проблема лекарственной аллергии в дерматологии.— Тезисы докл. VI Всесоюз. съезда дерматовенер. Харьков, 1973, с. 306—307.
20. *Гаджиев Р. Г., Даватдарова М. М.* Кожные проявления лекарственной аллергии и ее диагностика.— Тезисы докл. VI Всесоюз. съезда дермато-венерол. Харьков, 1973, с. 250—251.
21. *Гольдштейн Л. М., Бахталовский В. Б.* Реакция бласттрансформации лимфоцитов в дермато-венерологии (Обзор литературы).— «Вести. дерматол.», 1974, № 10, с. 15—19.
22. *Губанова Г. Ф.* Тяжелый геморрагический синдром при лечении рифадином.— «Клин. мед.», 1974, № 5, с. 132—134.
23. *Дадашьян А. М.* Тяжелая аллергическая реакция на тноксазин.— «Врач. дело», 1970, № 10, с. 130—131.
24. *Демидова Л. П.* Соматические изменения у психических больных при лечении аминазином.— «Ж. невропатол. и психиатр.», 1964, № 10, с. 1564—1570.
25. *Добин Е. С.* Случай интоксикации пирабуталом.— «Врач. дело», 1961, № 8, с. 131—132.
26. *Дубилей В. В., Балабаева П. Н.* О побочных явлениях при антибиотической терапии.— «Антибиотики», 1968, т. 13, № 9, с. 850—852.
27. *Желтаков М. М.* Вопросы аллергии к лекарственным веществам.— «Вестн. дерматол.», 1965, № 7, с. 3—8.
28. *Желтаков М. М., Сомов Б. А.* Аллергия к лекарственным веществам. М., «Медицина», 1968, с. 360.
29. *Желтаков М. М., Скрипкин Ю. К., Сомов Б. А., Бутов Ю. С.* Аллергические реакции, вызванные витаминами группы В.— «Вестн. дерматол.», 1969, № 1, с. 62—65.
30. *Идсе О., Гуте Т., Уилкокс, Век А.* Изучение природы и частоты побочных реакций на пенициллин. Анализ анафилактического шока и случаев смерти.— «Бюлл. Всемирн. орг. здравоохр.», 1968, № 2, с. 157—185.
31. Информационные письма об осложнениях и побочных реакциях медикаментозной терапии. М., 1975.
31. *Кедров С. И.* Лекарственные сыпи.— В кн.: Клиника болезней кожи (под ред. А. П. Иордана). М.— Л., 1931, с. 145—160.
33. *Кирай К., Падани Б.* Аллергические дерматозы и аллергические реакции немедленного типа.— Материалы симпозиума. Некоторые аспекты патофизиологии и терапии аллергии. М., 1971, с. 57—59.
34. *Копылова М. К., Аболина И. Я.* Агломерационная проба у больных с лекарственной аллергией,— Материалы доклада 17-й научн. сессии Рижского мед. ин-та. Рига, 1970, с. 106.
35. *Королев Ю. Ф.* Клиническая картина медикаментозных токсидермий.— «Здравоохр. Белоруссии», 1973, № 4, с. 57—59.
36. *Королев Ю. Ф.* К вопросу об этиологии и патогенезе, клинике

и лечении синдрома Стивенса — Джонсона.— «Вестн. дерматол.», 1975, № 11, с. 23—26.

37. *Королев Ю. Ф.* Синдром Лайла.— «Здравоохр. Белоруссии», 1975, № 11, с. 73—75.

38. *Королев Ю. Ф., Федорович С. В.* Тест дегрануляции базофилов, гистаминопексия и эозинофилия крови у больных медикаментозными токсидермиями и аллергическими дерматитами.— «Вестн. дерматол.», 1973, № 7, с. 14—18.

39. *Кривошеев Б. Н.* Токсическое действие синтетических противомалярийных препаратов у больных поздней кожной порфирией.— «Вестн. дерматол.». 1964, № 6, с. 60—65.

40. *Купцов В. В.* Анафилактический шок при антибиотикотерапии.— «Врач. дело», 1968, № 7, с. 127—128.

41. *Купчинскас Ю. К., Василяускас Б. И., Кемпинскас В. В.* Побочное действие лекарств. М., «Медицина», 1972, с. 383.

42. *Либов А. Л.* Побочное действие антибиотиков. М., «Медгиз», 1958, с. 104.

43. *Лок С. М., Фокина Г. П., Антоньев А. А.* О значении реакции агломерации лейкоцитов в диагностике профессиональных аллергических дерматозов.— «Вестн. дерматол.», 1975, № 6, с. 23—25.

44. *Лорис Ю. И., Хвастова Н. В.* Побочное действие лекарственной терапии лейкозов.— «Клин. мед.», 1974, № 5, с. 135—139.

45. *Мамолат А. С., Чернушенко Е. Ф.* Побочные реакции при антибактериальной терапии больных туберкулезом. Киев, «Здоров'я», 1975, с. 133.

46. *Мац. А. Н.* Изучение лейкергии при туберкулезе легких.— Автореф. канд. дис. М., 1965.

47. *Машкиллейсон А. Л.* Кортикальные стероиды и адренокортикотропный гормон в дерматологической практике. М., «Медицина». 1965, с. 168.

48. *Машковский М. Д.* Проблемы фармакологического поиска и клинического исследования новых лекарственных препаратов.— «Вестн. АМН СССР», 1968, № 12, с. 52—58.

49. *Мешдраков Г., Попхристов П.* (под ред.) Лекарственная болезнь. София, «Медицина и физкультура», 1973, с. 605.

50. *Михайленко А. М.* Аллергическая реакция при лечении витамином B_1 — «Врач. дело», 1968, № 10, с. 114—115.

51. *Насонова В. А., Адырхаев А. Х.* Рассеянный васкулит при лечении больного гипертонической болезнью апрессином.— «Сов. мед.», 1956, № 3, с. 41—44.

52. *Насонова В. А., Потекаева М. А.* Геморрагический васкулит при непереносимости меркузала.— «Сов. мед», 1961, № 11, с. 29—35.

53. *Николаев А. И.* Иммунные реакции при химиотерапии. Ташкент, «Медицина», 1969, с. 234.

54. Патогенез, клиника и терапия лекарственной аллергии (Методические рекомендации). М., МЗ СССР, 1973, с. 26.

55. *Петков В.* Основные механизмы нежелательных эффектов лекарств.— В кн.: Лекарственная болезнь под ред. Г. Междракова и П. Попхристова. София. «Медицина и физкультура», 1973, с. 79—159.

56. *Планельес Х., Харитонова А.* Побочные реакции при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М., «Медицина», 1965, с. 430.

57. *Полилов М. И.* Синдром Лайла от применения противостолбнячной сыворотки.— «Вестн. дерматол.», 1965, № 8, с. 83—84.

58. *Польчер А. А.* Аллергические реакции немедленного и замедленного типа. М., «Медицина», 1973, с. 126.
59. *Попхристов П., Баждеков Б.* Поражения кожи лекарствами.— В кн.: Лекарственная болезнь. София, 1973, с. 79—159.
60. *Попхристов П., Капнилов Ст.* Стрептомицин как фактор, вызывающий и ухудшающий красную волчанку.— «Вести. дерматол.», 1960, № 4, с. 10—15.
61. *Попхристов П., Михайлов П., Берова Н.* Распространение и клинические формы аллергии.— В сб.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии (под ред. А. М. Чернуха). М., «Медицина», 1971, с. 94—106.
62. *Прорвич Л. В.* Материалы к вопросу о фиксированных сульфаниламидных эритемах.— В сб.: Вопр. дерматол. и венерол. М., 1953, т. 10, с. 56—63.
63. *Рабухин А. Е.* Применение рифампицина при туберкулезе.— «Клин. мед.», 1973, № 3, с. 70—76.
64. *Равкин И. Г., Голодец Р. Р., Самтер Н. Ф., Соколова-Левкович А. П.* Опасные для жизни осложнения, наблюдаемые у больных шизофренией при лечении их нейролептическими препаратами.— В сб.: Вопр. психо-фармакологии. М., «Медицина», 1967, с. 47—59.
65. *Райка Э.* (под ред.) Аллергия и аллергические заболевания. Будапешт., 1966, т. 1—2, в. 34, с. 892.
66. *Северова Е. Я.* Неспецифические реакции больных на лекарства. М., «Медицина», 1969, с. 255.
67. *Северова Е. Я.* Актуальные вопросы проблемы побочного действия лекарств.— «Клин. мед.», 1974, № 1, с. 12—19.
68. *Скрипкин Ю. К., Сомов Б. А., Бутов Ю. С.* Аллергические дерматозы. М., «Медицина», 1975, с. 247.
69. *Солошенко Э. Н., Браиловский А. Я.* Тест Шелли в диагностике лекарственной аллергии.— «Лабор. дело», 1970, № 5, с. 266.
70. *Тагунова Н. Д.* Оценка некоторых иммунологических тестов в диагностике аллергии к основным противотуберкулезным препаратам.— Автореф. канд. дис. Минск, 1970.
71. *Тареев Е. М.* Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни.— «Сов. мед.», 1955, № 3, с. 3—10.
72. *Таловская Ж. С.* Опыт лечения аллергических васкулитов кожи эпсилонаминокапроновой кислотой.— «Вести. дерматол.», 1972, № 8, с. 61—63.
73. *Темков И., Киров К.* Клиническая психофармакология. М, «Медицина», 1971, с. 356.
74. *Тимашова Е. Д., Ковязина А. И.* Морфологические изменения базофилов при медикаментозной аллергии (базофильный серологический текст Шелли).— «Лабор. дело», 1969, № 3, с. 135—137.
75. *Трофимова Л. Я., Мордовцев В. Н., Егоров Н. А.* Своеобразная мелкопятнистая меланодермия, развившаяся у больных псориатической эритродермией в процессе лечения метотрексатом.— «Вести. дерматол.», 1971, № 5, с. 68—70.
76. *Уанье Р.* Нефелометрическое исследование сывороток больных с повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам.— В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., «Медицина», 1962, с. 176—186.
77. *Федотов Д. Д.* Проблема осложнений при лечении психотропными средствами.— В кн.: Вопросы психофармакологии. М., «Медицина», 1967, с. 25—30.

78. *Фирсова Л. П.* Побочное действие туберкулостатических препаратов. Минск, «Беларусь», 1971.

79. *Фирсова Л. П.* Классификация, распознавание и терапевтическая практика при побочном действии туберкулостатических препаратов у больных туберкулезом легких.— Методические указания. Минск, «Полымя», 1971, с. 128.

80. *Фон-Юнг И. Е.* О кожно-аллергических изменениях при применении фтивазида и ПАСК.— «Сов. мед.», 1957, № 3, с. 46—48.

81. *Фрадкин В. А.* Реакция нейтрофилов крови как показатель инфекционной и лекарственной аллергии.— «Сов. мед.», 1962, № 9, с 41—43.

82. *Фрадкин В. А.* Аллергодиагностика in vitro. М., «Медицина», 1975, с. 142.

83. *Хлебнов А. В., Рабен А. С.* Изменения кожи при применении противоопухолевого антибиотика блеомицина.— «Клин. мед.», 1974, № 5, с. 78—80.

84. *Ходюков Э. Я.* К вопросу о патогенезе экзематозных поражений конечностей при микозах стоп.— Канд. дис. Минск. 1973.

85. *Чернух А. М.* Некоторые особенности процесса выздоровления и принципы лечения аллергических заболеваний.— В сб.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии (под ред. А. М. Чернуха и Л. М. Ишимовой). М., «Медицина», 1971, с. 7—14.

86. *Чечень А. П.* Влияние дифенина на слизистую оболочку десен.— «Ж. невропатол. и психиатр.», 1970, № 3, с. 275—277.

87. *Шимарин П. И.* О побочных явлениях лекарственной терапии. М., «Медицина», 1966, с. 216.

88. *Шуцкий И. В.* Об осложнениях при применении йодсодержащих препаратов.— «Вести. дерматол.», 1963, № 3, с. 31—35.

89. *Юренев П. Н., Самойлова Л. Н.* К вопросу о кожных поражениях при лекарственной аллергии.— Тез. докл. VI Всесоюз. съезда дермато-венерол. Харьков, 1973, с. 237—238.

90. *Юренев П. Н., Сердюк Е. М., Самойлова Л. Н., Безденежных К. В.* Реакция агломерации лейкоцитов в диагностике аллергических реакций от антибиотиков.— «Антибиотики», 1972, т. 17, № 10, с. 946—949.

91. *Юсипова И. П., Мац А. Н., Туганова В. Е.* Техника агломерационной пробы для диагностики лекарственной аллергии.— «Клин. мед.», 1972, № 4, с. 107—110.

92. Adverse drug reaction advisory committee report for 1973.— „Med. J. Austr.", 1974, v. 2, N 24, p. 874—880.

93. *Agrup G.* Sensitazion induced by patch testing.— „Brit. J. Derm.", 1968, v. 80, N 10, p. 631—634.

94. *Albahary C.* Maladie médicamentouse d'ordre theraupeutique. Paris, „Masson", 1953.

95. *Almeuda J., Backer* H. Drug Reactions. XII. Cutaneous reactions to antirheumatic drugs.— „Brit. J. Derm.", 1970, v. 83, N 6, p. 707—711.

96. *Amman E.* Hochdosierte kombinirte Penicillin-Stapenortherapie in der Chirurgie.— „Wien. klin. Wschr.", 1970, b. 82, N 46, s. 830—833.

97. Ampicillin rashes (Red.).— „Arch. Derm." 1973, v. 107, N 1, p. 75—77.

98. *Armati R. P.* Fixed drug eruption due to tetracycline.— „Austr. J. Derm.", 1973, v. 14, N 2, p. 75—77.

99. *Ashurt P. J.* Erythema annulare centrifugum due to hydroxychloroquine sulfate.— „Arch. Derm.", 1967, v. 95, N 1, p. 37—39.
100. *Beare M.* Toxic epidermal necrolysis.— „Arch. Derm.", 1962, v. 86, N 5, p. 638—653.
101. *Becker H.* Fixed eruption due to jodine and antipyrine.— „Brit. J. Derm.", 1962, v. 74, N 8—9, p. 310—316.
102. *Bergoent H., Löffler A., Amar R., Maleville J.* Réactions cutanées survenues au cours de la prophylaxie de masse de la meningite célébro-spinale par un sulfamide long-retard.— „Ann. Derm. Syph." (Fr.), 1968, v. 95, N 5—6, p. 481—490.
103. *Bicadorov V., Kanovski S.* Für die praxis bedeutsame Begleitwirkunge.— „Therap. Woche", 1971, b. 21, N 12, s. 905—912.
104. *Billingham R. E., Streilein J.* Wagne. Toxic epidermal necrolysis and homogolous disease in hamsters.— „Arch. Derm.", 1968, v. 98, N 5, p. 528—539.
105. *Binda G., Domenichini E., Gottrardi A., Orlandi B., Ortelli E., Pacini B., Fowst G.* Rifampicin, a general review.— „Arzneimittel-Forsch.", 1971, b. 21, N 12a, s. 1907—1977.
106. *Black A.* A new diagnostic method in allergic diseases.— „Pediatrics", 1956, v. 17, N 5, p. 716—719.
107. *Blumgren S. E., Condemi J. J., Vaughan J. H.* Procainamide-induced lupus erythematosus.— „Amer. J. Med.", 1972, v. 52, N 3, p. 338—347.
108. *Böttiger L. E., Norlander M., Strandberg J., Westerholen B.* Death from drugs. An analysis of drug induced death reported to the Swedish adverse drug reaction committee during a five-year period (1966—1970).— „J. Klin. Phsrmscol.", 1974, N 8—9, p. 401—407.
109. *Bowszyk J., Bowszyk G.* Wartosé testu degranulacij kwnek zosadochlonnych w wykrywanni uczulenia na peniciline.— „Przegl. derm.", 1966, t. 53, N 5, s. 531—536.
110. *Bureay J., Barriere H., Litoux P., Bureay B.* Manifestations bulleuses et nécrotiques au cours d'une intoxication barbiturique.— „Bull. Soc. franc. Derm. Syph.", 1971, v. 78, N 2, p. 104—108.
111. *Bureay J., Jeandider P., Bermont A.* Les complications dermatologiques des traitements antidiabétiques.—„Ann. Derm. Syph." (Fr), 1961, v. 93, N 1, p. 13—42.
112. *Cahn M. M., Levy E. Y., Schaffer B.* Polimorphous light eruption.— „Arch. Derm.", 1963, v. 88, N 6, p. 756—758.
113. *Capusan J., Lazar V., Pop C., Cluj J. M.* Valoarea comparativă a reactici de hemaglutinare pasivà in diagnosticul eruptiilor alergice medicamentoase si micribiene.— „Derm-Vener." (Buc.), 1971, v. 16, N 3, p. 195—204.
114. *Christiansen J. H.* Precipitating antibodies to sulfathiazole in serum of patients with suspected allergy to sulfonamides.— „Acta derm.-vener." (Stokh.), 1974, v. 54, N 6, p. 453—455.
115. *Cooke R. A.* Delaed type of allergic reaction.— „Ann. intern. Med.", 1930, N 3, p. 658—665.
116. *Dechume M., Laudenbach P.* Les complications saluvaries, muquesises et dentaries des traitements neuro-psychotropes.— „Presse med.", 1967, v. 75, N 46, p. 2321—2323.
117. *De Mattes F., Remington C.* Disturbance of porphyrin metabolism caused by griseofulvin in mice.— „Brit. J. Derm.", 1963, N 3, p. 91—104.

118. *Dobozy A., Hunyady J., Husz S.* Durch Carbutamid-Überempfindlichkeit verursachter Morbus Gougerot-Blum.— „Hautkrankh.", 1974, b. 49, h. 23, s. 1009—1012.

119. *Dorval J., Demers P.* Les effects secondires des tétracyclines en pediatrie.— „Laval méd.", 1968, v. 39, N 10, p. 939—947.

120. *Dupperat B., Puissant A., Cherif-Cheich J. Y., Heintz C., Lainé J. Y.* Toxidermie bulleuse (à type de maladie de Duhring-Brog) provoquée par L'indometacine.— „Bull. Soc. franc. Derm. Syph.", 1968, v. 75, N 6, p. 763—764.

121. *Engelgart A. W.* Die Klinik und die Diagnostik der fixsen Exanthem.— „Ftschr. Haut.-u. geschlkrankh.", 1962, b. 32, h. 7, s. 197—206.

122. *Epstein J.* H. Polimorphous light eruption.— „Arch. Derm.", 1962, v. 85, N 1, p. 82—88.

123. *Feltner M. J.* Allergic cutaneous reactions to penicillin and their mechanism.— „Dermatologica" (Basel), 1967, v. 135, N 5, p. 362—368.

124. *Fleck L.* Zellspecifiche Autoagglutinine als Regulatoren der Lytologischen Lusammensetzung des Blutes.— „Schweiz. med. Wchnschr.", 1946, Bd. 76, N 9, s. 175—178.

125. *Furuya F., Secido N., Ishihara F.* Beitrag zum fixen Arzneimittelexanthem.— „Arch. klin. exper. Derm.", 1966, B. 225, N 4, s. 375—383.

126. *Gell J. G. H., Coombs R. A. A.* Clinical aspects of allerdy. Oxford, 1963.

127. *Genzier E.* Hormonale Kontraception und Allgemeinmedizin.— „Dtsch. Ges. Wesen.", 1974, B. 29, N 26, s. 1207—1213.

128. *Godeau P., Aubert M. Imbert J. C. Herraen G.* Lupus érythémateux disséminéet taux d'isoniazide acif. Etude de 47 observations.— „Ann. méd. interne.", 1973, v. 124, N 3, p. 181—186.

129. *Greiner A. C.* Phenothiazines and diffuse melanosis.— „Agressologie" (USA), 1968, v. 9, N 2, p. 219—224.

130. *Guggenheimer J., Ismail Y. H.* Oral ulcerations associated with indomethacin therapy: report of three cases.— „J. Amer. Dent. Ass." (USA), 1975, v. 90, N 3, p. 632—634.

131. *Gutzwiller P., Schuppli P.* Zur Behandlung des Lyell-Syndroms.— „Dermatologica" (Basel), 1973, b. 147, N 6, s. 1—5.

132. *Haen P.* New drugs in Europe. N. Y. State.— „J. Med.", 1973, v. 73, N 6, p. 777—780.

133. *Häfner H., Kutscher J.* Komplikationen der klinischen Behandlung mit Psychopharmaka.— „Arztl. Forsch.", 1964. N 18, s. 18—36.

134. *Hellenbroich H., Lückerath J.* Hautteste bei Penicillin-Allergie. „Hautarzt", 1971, b. 22, N 1, s. 18—24.

135. *Honeycutt W. M., Huldin D. H.* Reactions to isoniazide.— „Arch. Derm.", 1963, v. 88, N 2, p. 190—198.

136. *Horkay J., Mazi P., Prkapa A., Dalmy L., Dan S.* Osztrogének àltal provokàlt photodermatosisok.— „Börgyögy vener. Szle" (Ungar.), 1974, N 50, s. 63—67.

137. *Hornack K.* Nebenbiwirkungen des Chlorochindiphosphates.— „Dtsch. Ges. Wesen", 1962, N 24, s. 975—977.

138. *Howie J G., Clark G. H.* Double-blind trial of early dimethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice.— „Lancet", 1970, v. 2, N 7683, p. 1009—1012.

139. *Huriez C., Bergoend H., Piette F.* propos de nouveaux cas de nécroépidermalise bulleuse aigué.— „Bull. Soc. franc. Derm. Syph.". 1974, v. 81, N 2, p. 166—168.

140. *Idsoe O., Guthe T., Willcox R. R., Weck A. L.* Nature et impotence des réactions secondaries à la penicilline compte tenu notamment des cas mortels par choc anaphylactique.— „Biol. med." (Fr.), 1973, v. 57, N 5, p. 402—448.

141. *Ippen H* Arzneimittelausschläge durch Malariamittel, Phenothiazine, Sulfonamide, Tetracycline und andere Medikamente, die zu Photodermatosen führen können.— „Zbl. Haut. N. Geschlkrch.", 1967, B. 42, h. 2, s. 47—52.

142. *Jadassohn J.* Die Toxicodermien.— „Dtsch. Klin.", 1905, N 10, s. 110—119.

143. *Kansky A.* Eruzione cutanee da medicamenti.— „Giorn. e. Min. Derm." (Ital.), 1974, v. 109, N 1, p. 31—33.

144. *Kiefer O.* Über die Nebenbewirkungen der Bleomycintherapie auf der Haut.—„Dermatologica" (Basel), 1973, B. 146, N 4, s. 229—243.

145. *Kagoj F., Brnobic A.* Osservazioni sulla pathogenesi delle dermatopatic medicamentose.— „Giorn. e. Min. Derm." (Ital.), 1974, v. 109, N 1, p. 33—37.

146. *Konar N. R.* Drug therapy.— „Indian Med. J.", 1968, v. 62, N 8, p. 167—170.

147. *Koo E.* In vitro methodica gyágiszerallergia diagnosisára.— „Börg. vener. Szle", 1971, v. 47, N 3, p. 122—124.

148. *Kozarova M.* Liekova purpura po antidepressivach.— „Cš. Derm.", 1971, t. 46, N 4, s. 158—160.

149. *Landsteiner K., Lampl H.* Über Antigeneigenschaften von Azoprotein. X. Mitt. Über antigene.— *„Zbl. Immunforsch.", 1971, N 26,* s. 193—304.

150. *Landsteiner K., Lampl H.* Über die Abhängigkeit der serologischen Spezifität von der chemischen Structur.— „Biochem. Z.", 1917, N 86, s. 343—350.

151. *Larcan A., Bertrand P., Richon J., Calamai M.* Accidents cutanées nécroticobulleux dus aux antivitamines K.— „Presse méd." (Fr.), 1974, v. 76, N 25, p. 1217—1220.

152. *Larrique M.* Aspect clinique des toxidermies en pediatrie.— „Rev. Méd." (Paris), 1974, v. 15, N 19, p. 1223—1229.

153. *Lawney E. D., Baublis J. V., Kreye G. M., Harrell E. R., McKenzie.* The „scalded scin" syndrome in small children.— „Arch. Derm." (USA), 1967, v. 95, N 4, p. 359—366.

154. *Levine B. B.* Benzylpenicillal specific serum antibodies to penicillin in man.— „J. Immunolog.", 1966, v. 96, p. 707—719.

155. *Lyell A.* Toxic epidermal necrolysis, an eruption reseambling scalding of the scin.— „Brit. J. Derm.", 1956, v. 68, N 3, p. 355—359.

156. *Lyell A.* A review of toxic epidermal necrolysis in Britain.— „Brit. J. Derm.", 1967, v. 79, N 12, p. 662—671.

157. *Maberly D. J., Graenhalgh R. M.* Yaundice and exfoliative dermatitis due to phenylbutazone.— „Brit. J. Derm.", 1970, v. 82, N 6, p. 618—619.

158. *Maddin S.* What's new in dermatology? Int.— „J. Derm.", 1970, v. 9, N 2, p. 153—157.

159. *Matte M. L.* Hystologie of drug eruption — „Arch. Derm.", 1960, v. 82, N 1, p. 51—59.

160. *Mayer R. L.* Toxicodermien.— Handb. Haut-u. Geschkkrch., verlag v. „J. Springer". Berlin, 1933, b. IY/2, s. 1—207.
161. *Mehta T. K., Marquis L., Shetty J.* Study of 70 cases of drug eruption.— „Indian J. Derm.", 1971, v. 37, N 1, p. 1—5.
162. *Moskalewska K., Maeiejowska E., Plonka T.* Wikrywanie uczulenia na aspiryne.— „Przegl. derm.", 1972, t. 59, N 2, s. 167—172.
163. *Morel P., Saurat J. H., Puissant A.* Conduite à tenur en presence d'un accident cutané dû aux medicaments.— „Rev. Méd." (Paris), 1974, v. 15, N 19, p. 1221—1222.
164. *Nayyar K. C., Pasricha J. S.* Fixed drug eruption to oxyphenbutazone and phenilbutazone.— „Dermatologica" (Basel), 1972, v. 144, N 4, p. 214—216.
165. *Negwer M.* Organisch-chemische Arzneimittel und Synonima.— „Akademie-Verlag, Berlin, 1971.
166. *Nicolau S. G., Bădănoiu A., Gawrilescu M., Mateescu D.* Experimentelle und klinische Beobachtungen an den Anti-DNC-Antikörpern. Das Vorkommen dieser Antiköŕper in der Hautpathologie.— „Arch. klin. exper. Dermat.", 1966, B. 225, N 4, s. 362—373.
167. *Patriarca G., Venutini A., Bonini W.* Sull'allergia crociata fra penicillina, penicilline semisintetiche e cephalosporine.— „Folia alierg.» (Roma), 1971, v. 18, N 5, p. 389—401.
168. *Prenen M., Ledoux-Corbusier M.* Contraception hormonale et dermatologie.— „Arch. belges Dermatol.", 1971, v. 27, N 3, p. 353—358.
169. *Puissant A., Delanoe J.* Description clinique des toxidermies de l'adulte.— „Rev. Méd." (Paris), 1974, v. 15, N 19, p. 1171—1177.
170. *Quero R.* Allergic reaction to griseofulvin.— „J. Investig. Derm.", 1960, v. 34, N 5, p. 583—584.
171. *Reimers D.* Nebenwirkungen und Gefahren der chemotherapeutischen Behandlung der Tuberkulose.— „Pächat. Prax.", 1975, B. 15, N 1, s. 131—134.
172. *Rhee K.* Medikamentöse Pellagre nach INH-Behandlung.— „Zbl. Haut.-u. Geschekrkh.", 1966, B. 20, h. 5, s. 490—493.
173. *Rome W. S.* Some of the clinically more important side effects of drug therapy. Part. I.— „Med. J. Austr.", 1975, v. 1, N 14, p. 449—451.
174. *Rudzki E., Kleniewska D., Baranowska E.* Odezyny urzyzowe pomiedzy chloromycetine a paragrupa.— „Przegl. dermat.", 1972, t. 59, N 2, s. 163—165.
175. *Sams W. M., Epstein J. H.* The experimental production of drug phototoxity in quinee pigs.— „J. Investig. Derm.", 1967, v. 48, N 1, p. 89—94.
176. *Satanove A.* Pigmentation due to phenothiazines in high and prolonged dosage.— „J.A.M.A.", 1965, v. 191, N 4, p. 263—268.
177. *Saurat J. H.* L'identification du médicament responsable d'un accident cutané allergique.— „Rev. Méd." (Paris), 1974, v. 15, p. 1213—1219.
178. *Saurat J. H., Burtin C., Saubrane C., Paupe M. J.* Intéret du test de migration leucocytaire (T.M.L. dans les allergies médicamenteuses.— „Bull. Soc. franc. Derm. Suph.", 1973, v. 80, N 5, p. 468—474.
179. *Schiff B. L., Kern A. B.* Cutaneous reactions to anticoagulants.— „Arch. Derm.", 1968, v. 98, N 2, p. 136—137.
180. *Schmid W.* Der Abbau von Arzneimitteln in der Leber.— „Therapiewoche", 1968, B. 18, N 18, s. 771—776.

181. *Schorr W. F., Monash S.* Studies of photosensivity dimethylchlortetracykline.— „Arch. Derm.", 1963, v. 88, N 2, p. 190—195.
182. *Schreiber M. M., Naylor L. Z.* Antihistamine photosensivity.— „Arch. Derm.", 1962, v. 86, N 1, p. 40—44.
183. *Shelley W. B.* New serological test for allergy in man.— „Nature", 1962, N 195, p. 4847—4852.
184. *Simon M. Dobozy A., Hunyadi J.* Einige in vitro-Methoden zur Untersuchung der Arzneimittelallergie und deren diagnostischer Wert.— „Zbl. Haut-u. Geschlkrkh.", 1971, B. 46, h. 19, s .713—718.
185. *Simon M., Dobozy A., Hunyadi J.* Klinikei es laboratoriumi virsgalatok gyogyszer allergiaban.— „Börzgyogy. vener. Szle.", 1971, v. 47, N 3, p. 111—112.
186. *Srivasrava B. N., Gour A.* Cutaneous manifestations of drug toxycity.— „Indian Practit.", 1966, v. 19, N 7, p. 464—472.
187. *Stoll C., Stein S., Strobel M., Grosshans E.* Une complication rare des yraitements steroidens chez l'enfant: la panniculite.— „Pediatrie" (Lyon), 1974, v. 29, N 6, p. 635—640.
188. *Stolp A., Stoof K., Knapp A.* Zur Methotrexattherapie der Psoriasis.— „Derm. Mnschr.", 1971, b. 157, h. 12, s. 925—931.
189. *Texier M. L., Verin Ph., Gendre P., Authier J.* Les syndromes oculocutanés iatrogenes.— „Bordeaux Méd.", 1974, v. 7, n10, p. 1545—1552.
190. *Tuffanely D., Abraham R. K., Dubois E. J.* Pigmentations due to antimalarian drug.— „Arch. Derm.", 1963, v. 88, N 4, p. 419—423.
191. *Woeherle R., Bertoye A.* Utilisation der antibiotiques en fonction du terrain.— „J. Méd." (Lyon), 1971, v. 52, N 1213, p. 1172—1179.

СОДЕРЖАНИЕ

Юрий Федорович Королев,
Людмила Федоровна Пильтиенко

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ
ТОКСИДЕРМИИ

Издательство «Беларусь»

Редактор *О. В. Гутковская*
Художник *В. Н. Якунин*
Художественный редактор *В. П. Безмен*
Технический редактор *М. И. Гриневич*
Корректор Л. Б. Товаченко

ИБ № 704
АТ 09507. Сдано в набор 10/VIII 1977 г. Подп. к печати 5/I 1978 г. Формат $84 \times 108^1/_{32}$. Бумага тип. № 1. Усл. печ. л. 7,56. Уч.-изд. л. 7,97. Тираж 11 000 экз. Зак 557. Цена 50 коп.

Издательство «Беларусь». Минск, Парковая магистраль, 11.

Полиграфический комбинат им. Я. Коласа Госкомиздата БССР.
220005, Минск-5, Красная, 23.

50 к.

